

Ilmari Puhakka

**VAUVOJEN JA PIENTEN LASTEN  
KORTISOLIREAKTIIVISUUS  
PSYKOLOGISISSA  
STRESSORIASETELMISSA:  
META-ANALYYSI**

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta  
Pro gradu -tutkielma  
5/2019

# TIIVISTELMÄ

PUHAKKA, ILMARI: Vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuus psykologisissa stressoriasetelmissa: meta-analyysi  
Pro gradu -tutkielma, 53 s.  
Ohjaaja: Mikko Peltola  
Tampereen yliopisto  
Psykologia  
Toukokuu 2019

---

Ihmisen stressivastetta on tutkittu jo pitkään mittaamalla HPA-järjestelmään liittyvän kortisolin tasojen muutoksia fysiologisissa ja psykologisissa stressoriasetelmissa. Syljenkeräysmenetelmien kehittyminen on lisännyt varsinkin vauvoilla ja pienillä lapsilla tämän kortisolireaktiivisuuden tutkimusta. Aikuisilla ja nuorilla kortisolireaktiivisuutta aiheuttavat stressorit ja niiden ominaisuudet ovat hyvin tiedossa, mutta tulokset vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksissa ovat ristiriitaisia varsinkin psykologisia stressoreita käytettäessä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää meta-analyysin keinoin, saavatko psykologiset stressorit aikaan 0–18 kuukauden ikäisillä vauvoilla kortisolitasojen nousua laboratoriossa suoritetuissa stressoriasetelmissa. Lisäksi haluttiin selvittää, onko stressorityypillä, tutkittavien iällä tai tutkimuskäytänteillä moderoivaa vaikutusta stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta.

Kirjallisuushaku suoritettiin PsycINFO- ja MEDLINE-tietokannoista, minkä tuloksena 6588 osumaa rajattiin 48 tutkimukseen, joista laskettiin meta-analyysiin 49 efektikokoa mitatuista kortisolitasoista ennen ja jälkeen stressorin esittämisen. Meta-analyysiin sisällytettiin psykologisia stressoreita käyttäneet laboratoriotutkimukset, joissa tutkittiin terveitä 0–18 kuukauden ikäisiä vauvoja, ja joissa oli mitattu sylkikortisolia ennen ja jälkeen stressorin esittämisen. Pääanalyysi ja jatkuvien moderaattoreiden analyysi (metaregressio) suoritettiin CMA-ohjelmalla *random-effects*-malleihin pohjaten, ja kategorisia moderaattoreita tarkasteltiin *mixed-effects*-malleja käyttäen.

Tutkimuksen tulosten perusteella psykologiset stressorit saavat aikaan tilastollisesti merkitsevän, mutta suhteellisen pienen kortisolitasojen nousun. Efektikokojen vaihtelu on kuitenkin huomattavaa, ja tästä syystä efektiä ei voi pitää erityisen luotettavana. Stressorityypeillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kortisolireaktiivisuuden aikaansaamisessa, mutta tutkimuksen tulokset antavat varovaista tukea erotilannetta ja *Still-face*-koeasetelmaa käyttävien stressorien käytettävyydelle. Iällä ei havaittu olevan vaikutusta stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta. Moderaattoreista vain totutteluvaiheen kestolla (vaihe ennen ensimmäistä kortisolimittausta, jossa vauvan annetaan tottua laboratorioympäristöön) havaittiin olevan moderoiva vaikutus efektikokoihin.

Tutkimuksen tulokset selventävät kuvaa haasteista vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuuden tutkimuksessa. Tulosten perusteella efektikokojen varianssia selittävien tekijöiden löytäminen on tärkeää, kun halutaan ymmärtää vauvaiän kortisolireaktiivisuutta ja sen kehittymistä.

Avainsanat: kortisolireaktiivisuus, vauvat, stressori, stressi, HPA-järjestelmä, meta-analyysi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1. JOHDANTO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Stressi käsitteenä .....	1
1.2. Stressin neurobiologiaa .....	2
1.3. Kortisolin mittaaminen .....	4
1.4. Kortisolireaktiivisuus .....	5
1.5. Fysiologiset ja psykologiset stressorit.....	6
1.6. Kortisolireaktiivisuuden tutkiminen vauvoilla ja pienillä lapsilla .....	7
1.7. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimuskysymykset.....	10
<b>2. MENETELMÄT .....</b>	<b>12</b>
2.1. Kirjallisuushaku .....	12
2.2. Moderaattorit.....	13
2.3. Meta-analyysin suorittaminen.....	14
<b>3. TULOKSET.....</b>	<b>20</b>
3.1. Julkaisuvinouma.....	20
3.2. Pääanalyysi.....	20
3.3. Moderaattorianalyysit .....	22
<b>4. POHDINTA .....</b>	<b>29</b>
4.1. Vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuus psykologisissa stressoriasetelmissa .....	29
4.2. Stressorityyppien väliset erot ja sisäiset analyysit .....	30
4.3. Iän vaikutus kortisolireaktiivisuuteen .....	32
4.4. Tutkimuskäytäntöjen moderoivat vaikutukset kortisolireaktiivisuuteen .....	33
4.5. Sukupuolen ja etnisen taustan vaikutuksen tutkimisen haasteita meta-analyysissä .....	35
4.6. Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset .....	36
4.7. Tutkimuksen teoreettinen ja käytännöllinen anti sekä jatkotutkimuskohteet .....	37
4.8. Yhteenveto .....	38
<b>5. LÄHDELUETTELO .....</b>	<b>40</b>

# 1. JOHDANTO

Stressi on osa jokapäiväistä elämää niin ihmisillä kuin muillakin orgaanisilla eliöillä. Reagointi stressoreihin on lyhyellä aikavälillä välttämätöntä selviytymiselle, mutta pitkittyessään se lisää riskiä fyysisille ja psyykkisille ongelmille (Gunnar & Quevedo, 2007). Stressin keskeinen rooli ihmisen toiminnassa on herättänyt kiinnostusta sen käsitteelliseen, sosiaaliseen, psykologiseen sekä biologiseen tarkasteluun. Stressiä ja sen vaikutuksia onkin tutkittu laajasti 1900-luvun alkupuolelta lähtien. Cannon (1914) kokosi tutkimustuloksia adrenaliinia ja noradrenaliinia tuottavan lisämunuaisytimen (*adrenal medulla*) toiminnasta ja nosti esille erityisesti näiden hormonien vaikutukset ruuansulatusjärjestelmän toiminnan vaimenemiseen ja verenkierron keskittymiseen keuhkoihin, sydämeen, raajoihin ja keskushermostoon. Nämä reaktiot mielletään nykyisin ”taistele tai pakene” -reaktioksi eli akuutiksi stressivasteeksi. Julkistaessaan homeostaasin käsitteen Cannon (1932) loi pohjan stressin biologisen, psykologisen ja fysiologisen tutkimuksen kasvuille.

## 1.1. Stressi käsitteenä

Stressitutkimuksen uranuurtajana pidetty Hans Selye (1950b) määritteli aluksi stressin tarkoittamaan kehon ei-spesifiä vastetta mille tahansa haitalliselle ärsykkeelle. Erilaiset stressiä aiheuttavat tekijät eli stressorit aikaansaavat siis samanlaisen biologisen stressireaktion. Selye (1936, 1946) esitteli mallin, joka kuvaa kolmella tasolla sitä, miten organismi reagoi stressoriin (*General Adaptation Syndrome* - GAS). Mallissa ensimmäinen taso kuvasi Cannonin (1932) mainitseman ”taistele tai pakene” -reaktion, toinen taso stressitekijän vastustamisen ja kolmas taso palautumisen tai vaihtoehtoisesti organismin tuhoutumisen. Malli painottaa stressivasteen adaptiivista luonnetta: stressivasteen perimmäinen tarkoitus on tilanteeseen sopeutuminen, ja vasta stressitekijälle pitkittyneen altistumisen seurauksena sopeutuminen epäonnistuu (Selye, 1950a). Tutkijoille tämä stressivasteen kaksoisluonne on ollut hankala (Koolhaas ym., 2011). Tätä selkiyttääkseen Selye (1976) jakoi stressin distressiin ja eustressiin, distressin ollessa negatiivinen ja eustressin positiivinen stressityyppi. Selyen (1976) stressitekijöiden ei-spesifisyys kuitenkin tekee stressin käsitteestä epämääräisen ja laajan: käsite sisältää tilanteet ja tekijät, jotka vaihtelevat vähäistä epämukavuutta aiheuttavista äärimmäisen haitallisiin (Koolhaas ym., 2011).

Stressin käsittäminen homeostaasin uhkana on säilynyt homeostaasikäsitteen ensimmäisestä käytöstä (Cannon, 1932) nykypäiviin saakka, ja esimerkiksi Chrousos ja Gold (1992) määrittelivät stressin harmonian puuttumisen tilaksi tai uhaksi homeostaasille. Nykyisin stressin käsittäminen

pelkkänä homeostaasin uhkana koetaan kuitenkin ongelmallisena, koska oikeastaan kaikki organismin toiminta liittyy suorasti tai epäsuorasti homeostaasin puolustamiseen ja säilyttämiseen (Koolhaas ym., 2011). Stressi-käsitteen monitulkinnallisuus näkyy myös siinä, että käsitettä voidaan käyttää kuvaamaan sekä syytä että seurausta (VanItallie, 2002). Stressiä voi pitää sekä olosuhteena, joka koetaan uhkana yksilön fysiologiselle tai psykologiselle integriteetille, että tästä seuraavana häiriö- tai ahdistustilana. Stressiterminologian selkiyttämiseksi on ehdotettu, että käsitteitä ”stressi” ja ”stressitekijä” käytettäisiin vain sellaisista tilanteista, missä ympäristön vaatimukset ylittävät organismin luonnollisen säätelykapasiteetin (Koolhaas ym., 2011). Tällöin stressikäsitteistö määriteltäisiin kattamaan vain ärsykkeet, jotka ovat omiaan aikaansaamaan patologisia vaikutuksia.

Tässä tutkimuksessa stressiä tarkastellaan pääasiassa neurobiologisen stressijärjestelmän aktivoitumisen kautta. Stressillä tarkoitetaan tässä tutkimuksessa neurobiologista tilaa eli stressivastetta, jossa stressijärjestelmä aktivoituu havaitun stressorin johdosta. Stressorilla tarkoitetaan tässä tutkimuksessa yleisesti stressiä aiheuttavaa olosuhdetta sekä toisaalta tutkimuksellista stressoriasetelmaa, jolla pyritään saamaan aikaan stressivaste. Muut tutkimuksen kannalta olennaiset stressiin liittyvät käsitteet (esim. kortisolireaktiivisuus) määritellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

## 1.2. Stressin neurobiologiaa

Stressiä on käytännöllistä tarkastella biologisesta näkökulmasta, koska siihen liittyvien neurobiologisten järjestelmien toiminnasta tiedetään nykyisin paljon. Nisäkkäillä stressivasteeseen vaikuttaa olennaisesti kaksi erillistä, mutta toisiinsa liittyvää järjestelmää: ”*sympathetic-adrenomedullary system*” (SAM) ja ”*hypothalamic-pituitary-adrenocortical system*” (HPA) (Gunnar & Quevedo, 2007). Nämä järjestelmät voidaan erottaa sillä perusteella, kuinka nopeasti niiden aktivoitumisesta aiheutuvat vaikutukset ilmaantuvat stressorille altistumisen tapahduttua.

SAM-järjestelmä on nopea stressijärjestelmä ja se kuuluu autonomisen hermojärjestelmän sympaattiseen hermostoon vapauttaen adrenaliinia ja noradrenaliinia kromaffiinisoluista, jotka sijaitsevat lisämunuaisytimessä (*adrenal medulla*) (Vollmer, 1996). Adrenaliini ja noradrenaliini kohottavat sydämen sykettä ja aiheuttavat verisuonten laajenemista lihaksissa sekä ihon ja suoliston verisuonten supistumista varmistaen aivoille ja lihaksille tarvittavan verensaannin (Gunnar & Quevedo, 2007). Adrenaliini lisää myös glykogenolyysiä maksassa, mikä tarkoittaa glykogeenin pilkkoutumista glukoosiksi. Tämä nostaa glukoositasoja ja täten energiavarantoja, mikä mahdollistaa tehokkaan puolustautumisen uhkaa vastaan. Adrenaliini ja noradrenaliini eivät läpäise veri-

aivoestettä, mutta myös aivoissa tapahtuu rinnakkaista noradrenaliinin eritystä sinitumakkeessa (*locus coeruleus*) (Morilak ym., 2005). Tällä on vaikutusta esimerkiksi vigilanssiin, tarkkaavuuden suuntaamiseen ja muistijäljen konsolidaation vahvistumiseen (Benarroch, 2009; Morilak ym., 2005). Yksinkertaistaen SAM-järjestelmän roolia stressissä voidaan siis kuvata ”taistele tai pakene” - reaktioon liittyvänä, akuuttina ja nopeana vasteena stressorille.

HPA-järjestelmän toimintaan osallistuu nimensä mukaisesti hypotalamus, aivolisäke (*pituitary*) ja lisämunuaiskuori (*adrenal cortex*) (Gunnar & Quevedo, 2007). Hypotalamus kontrolloi aivolisäkkeen anteriorisessa osassa tuotettavan adrenokortikotropiinin eritystä, joka puolestaan aktivoi lisämunuaiskuorella tuotettujen glukokortikoidien eritystä (Tsigos & Chrousos, 2002). Ihmisellä tärkein glukokortikoidi on kortisoli. Glukokortikoidien tuottaminen kestää pidempään (minuuteista tunteihin) kuin nopeasti vaikuttavan adrenaliinin, ja sen vaikutukset kehoon ja aivoihin ovat hitaammin kehittyviä ja jatkuvat pidempään (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). HPA-järjestelmän toiminnan voidaan kuvata tähtäävän organismin tämänhetkiseen akuuttiin selviytymiseen ohjaten resursseja pois pidempiaikaisista tarpeista, kuten lisääntymisestä, kasvusta, ruoansulatuksesta, immuunijärjestelmän toiminnasta ja energian varastoinnista (Gunnar & Cheatham, 2003). Näihin toimintoihin normaalisti käytetyt energiavarat ohjataan rasvojen ja proteiinien tehokkaaseen metaboliaan, sekä nopeuttamaan glukoosin ja hapen kulkeutumista lihasten käyttöön. Aivorungossa ja limbisessä järjestelmässä sijaitsevat keskukset (esim. amygdala ja hippokampus) aktivoivat ja kontrolloivat HPA-järjestelmää, ja siten HPA-järjestelmä yhdessä SAM-järjestelmän kanssa mahdollistaa kehon elinten tarkoituksenmukaisen toiminnan uhkaavassa tilanteessa (Herman, 2010; Tsigos & Chrousos, 2002).

HPA-järjestelmän aktivaation on havaittu olevan yhteydessä moniin tärkeisiin kognitiivisiin ja affektiivisiin prosesseihin, jotka vaikuttavat fysiologiseen ja psyykkiseen terveyteen (Dickerson & Kemeny, 2004). HPA-järjestelmän aktivaatio on yhdistetty esimerkiksi lihomiseen ja ylipainoon (Moore & Cunningham, 2012; Wardle, Chida, Gibson, Whitaker, & Steptoe, 2011), muistin toiminnan muutoksiin (Buchanan & Lovallo, 2001; Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009) ja yleisesti etuotsalohkojen toimintaan (Mizoguchi, Ishige, Takeda, Aburada, & Tabira, 2004). HPA-järjestelmän häiriytyminen voi ilmetä järjestelmän hyper- tai hyporeaktiivisuutena (Kudielka, Gierens, Hellhammer, Wüst, & Schlotz, 2012). HPA-järjestelmän hyperreaktiivisuus on yhdistetty esimerkiksi suurempaan riskiin kuolla sydän- ja verisuonitauteihin (Jokinen & Nordström, 2009) ja vaikeaan masennukseen (Pariante & Lightman, 2008). HPA-järjestelmän hyporeaktiivisuus on taas yhdistetty esimerkiksi kroonisiin kipu- ja väsymysoireyhtymiin (Clauw & Chrousos, 1997). Hyporeaktiivisuuden on ajateltu kehittyvän pitkäaikaisen ja kroonistuneen HPA-järjestelmän aktivaation kautta (Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005).

### 1.3. Kortisolin mittaaminen

Ihmisellä kortisolia esiintyy kehossa ja aivoissa aina jonkin verran, ja tämä kortisolin määrän basaali- eli pohjataso vaihtelee päivän aikana seuraten sirkadiaanista 24 tunnin rytmiä (Gunnar & Cheatham, 2003). Säännöllisen unirytmien omaavalla aikuisella kortisolin basaalitaso on korkeimmillaan unen viimeisten tuntien aikana, minkä ajatellaan valmistavan kehoa toimintaan ja herättävän ruokahalua (Anders, 1982; Stansbury & Gunnar, 1994). HPA-järjestelmän luonnollinen kortisolituotanto tukee päivittäistä toimintaa esimerkiksi toimimalla insuliinin kanssa aineenvaihdunnan säätelyssä (Gunnar & Cheatham, 2003). Lisäksi kortisoli toimii tärkeässä roolissa immuunijärjestelmän ja sydän- ja verisuonijärjestelmän säätelyssä (Dickerson & Kemeny, 2004; McEwen ym., 1997).

Kortisolin määrää on pyritty mittaamaan siitä lähtien kun sen havaittiin liittyvän olennaisesti nisäkkäiden stressijärjestelmän toimintaan. Kortisolia voidaan mitata verinäytteestä, virtsasta, syljestä tai hiuksista. Hiuksista ja virtsasta voidaan mitata kortisolitasojen pidempiaikaisia muutoksia, kun taas verestä ja syljestä mitattu kortisoli kuvaa akuutimpia reaktiivisia vasteita stressaaviin tilanteisiin (Russell, Koren, Rieder, & Van Uum, 2012; Short ym., 2016). Verestä mitatusta kortisolista jopa yli 90% on sitoutuneena transkortiini- ja verialbumiiniproteiiniin, eikä tätä ”sidottua” kortisolia pidetä biologisesti aktiivisena (Granger, Hibel, Fortunato, & Kapelewski, 2009). Verenkierrossa oleva proteiineihin sitoutumaton eli ”vapaa” kortisoli diffusoituu sylkeen. Sitoutumatonta kortisolia on ollut mahdollista mitata veriseerumista jo 1950-luvulta asti, mutta kortisolin mittaamenetelmät verestä ovat edelleen aikaa vieviä ja suhteellisen kalliita (El-Farhan, Rees, & Evans, 2017). Kortisolin verestä mittaamisen haasteista huolimatta kortisolin mittaaminen syljestä yleistyi vasta 1970-luvun lopulla, kun uusia mittaus- ja analysointimenetelmiä saatiin kehitettyä (Nicolson, 2007; Walker, Riad-Fahmy, & Read, 1978).

Syljenkeräyksen hyötyjä ovat menetelmän ei-invasiivisuus, käytännöllisyys, eettisyys ja ekologisuus (Jessop & Turner-Cobb, 2008; Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Menetelmän ei-invasiivisuus vähentää mittausmenetelmän stressaavaa vaikutusta, ja siten lisää mittaustulosten validiteettia. Syljenkeräys on helposti suoritettavissa laboratorion ulkopuolella, eikä sen tekijältä vaadita näytteenottoon erityistä koulutusta. Mittaamisen suorittaminen on myös nopeaa ja se voidaan toistaa helpommin kuin verestä tai virtsasta mitattaessa. Verikokeisiin verrattuna tutkittavan varautuneisuus syljenkeräystä kohtaan on usein vähäisempää, mikä on tutkimuseettisesti tärkeää erityisesti pieniä lapsia tutkittaessa (Jessop & Turner-Cobb, 2008).

Aikuisilta ja vanhemmilta lapsilta sylkinäyte kerätään yleisimmin niin sanotulla *passive drool* -menetelmällä, jossa tutkittava ensin huuhtelee suunsa ja hetken kuluttua valuttaa sylkinäytteen pillien kautta borosilikaatista tehtyyn putkeen (esim. DeCaro, 2008). Toinen vaihtoehto on laittaa

tutkittava pureskelemaan vanutuppoa 30–60 sekunnin ajan, minkä jälkeen vanutuppo säilötään sentrifugointiputkeen odottamaan kemiallista analyysia (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Jälkimmäistä menetelmää käytetään usein pienempiä lapsia tutkittaessa. Lapsilla sylkinäytteen keräämistä usein hankaloittavat lasten vastahakoisuus syljenkeräystä kohtaan ja syljen tuottamisen vähäisyys varsinkin pienillä lapsilla (Harmon, Hibell, Rumyantseva, & Granger, 2007). Osassa tutkimuksista vanutupoissa käytetäänkin esimerkiksi sitruuna- tai omenahappoa sisältäviä kiteitä tekemään näytteenotosta miellyttävämpää ja lisäämään syljen eritystä (Talge, Donzella, Kryzer, Gierens, & Gunnar, 2005). Nykyisin markkinoilla on jo monia synteettisistä materiaaleista tehtyjä syljenkeräysinstrumentteja, ja niiden käyttöä suositellaan puuvillapohjaisten asemesta (Kudielka ym., 2012). Suosituksen yhtenä syynä on puuvillapohjaisilla syljenkeräysinstrumenteilla havaittu vaihtelu valmistuserien välillä, minkä on havaittu vaikuttavan niillä kerättyihin kortisolipitoisuuksiin.

Sylkinäytteiden keräämisen jälkeen näytteet on säilöttävä asianmukaisesti odottamaan analysointia. Huonelämpötilassa säilytettäessä sylkinäytteiden kortisolipitoisuudet säilyvät suhteellisen vakaina päiviä ilman stabilointiaineiden käyttöä (Gröschl, Wagner, Rauh, & Dörr, 2001). Stabilointiaineita käyttämällä voidaan näytteitä säilyttää huoneenlämmössä jopa kolme viikkoa, mutta tätä pidemmässä säilytyksessä näytteet on syytä pakastaa. Syljen kortisolipitoisuuden analysoinnissa käytetään nykyisin yleensä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA) (Crowther, 2009) radioimmunomäärityksen (RIA) asemesta (Gröschl, 2017).

Syljenkeräyksen ja kortisolin analysointimenetelmien kehittyminen on lisännyt kiinnostusta kortisolin tutkimiseen aikuisilla ja lapsilla viimeisten vuosikymmenten aikana (Gunnar, Talge, & Herrera, 2009). Kortisolitasojen muutosten eli kortisolireaktiivisuuden tutkiminen on helpottunut erityisesti pienillä lapsilla.

#### **1.4. Kortisolireaktiivisuus**

Kaksi stressivasteen olennaista komponenttia voidaan erottaa stressorille altistumisen jälkeen: kortisolireaktiivisuus ja kortisolin palautuminen (*cortisol recovery*) (Ji, Negri, Kim, & Susman, 2016). Kortisolireaktiivisuus tarkoittaa kortisolierityksen lisääntymistä tai vähentymistä stressorille altistumisen johdosta. Kortisolin palautuminen taas ilmaisee kortisolitason muutoksen säilymisen asteen (Linden, Earle, Gerin, & Christenfeld, 1997). Kortisolireaktiivisuuden ja kortisolin palautumisen ajatellaan nykyisin olevan suurelta osin toistensa suhteen itsenäisiä prosesseja niin behavioraalisella kuin fysiologisellakin tasolla (Ji ym., 2016; Ramsay & Lewis, 2003). Tässä tutkimuksessa keskitytään kortisolireaktiivisuuteen, koska sitä mittaamalla voidaan kvantifioida



stressireaktiivisuutta ja tarkastella HPA-järjestelmän aktivoitumista. Aiemmin mainittujen HPA-järjestelmän monien terveydellisten yhteyksien lisäksi juuri kortisolireaktiivisuus on yhdistetty esimerkiksi nuoruudessa unen laadun heikentymiseen ja unihäiriöihin (Buckley & Schatzberg, 2005) sekä antisosiaaliseen käyttäytymiseen (Susman ym., 2010).

Kortisolireaktiivisuutta tutkitaan stressoriasetelmissa, joissa kortisolitasoja verrataan toisiinsa ennen ja jälkeen stressorin esittämisen (Jansen, Beijers, Riksen-Walraven, & de Weerth, 2010). Käytännössä tämä tapahtuu siten, että tutkittavilta otetaan ensin pohjatason kortisolinäyte tutkittavan saavuttua laboratorioon tai tutkijoiden saavuttua tutkittavan kotiin. Pohjatason kortisolinäytteen ottamisen jälkeen esitetään stressori, ja stressorin päättymisen jälkeen otetaan yksi tai useampi jälkinäyte, joita verrataan edeltäviin näytteisiin. Ajankohtaa 20–30 minuuttia stressorin huippukohtaa jälkeen pidetään tyypillisesti kortisolireaktiivisuuden huippukohtana, eli kortisolintuotannon ajatellaan olevan tällöin huipussaan (Gunnar & Cheatham 2003; Gunnar ym., 2009).

### 1.5. Fysiologiset ja psykologiset stressorit

Kortisolireaktiivisuutta tutkittaessa on käytetty laajasti erilaisia fysiologisia ja psykologisia stressoreita, ja niiden käyttö vaihtelee tutkittavien ikä- ja kehitysvaiheiden mukaan varsinkin lapsuudessa (Gunnar ym., 2009; Jansen ym., 2010). Aikuisia tutkittaessa voidaan käyttää monenlaisia fysiologisia stressoreita, kuten sähköshokkien antamista, pidennettyä urheilusuoritusta tai *cold pressor*-koeasetelmaa, jossa tutkittava laittaa kätensä kylmää vettä täynnä olevaan astiaan määrättyksi ajaksi (Dickerson & Kemeny, 2004; Hines & Brown, 1936; von Baeyer, Piira, Chambers, Trapanotto, & Zeltzer, 2005). Tutkimuseettisistä syistä fysiologisten stressorien käyttö lapsia tutkittaessa on rajattu pääasiassa lievää kipua tuottaviin stressoreihin, joita ovat esimerkiksi verinäytteen ottaminen, rokotus tai terveystarkastus (Gunnar ym., 2009). Vastasyntyneitä tutkittaessa käytössä ovat yksinomaan edellä mainitut fysiologiset stressorit aina kolmen kuukauden ikään asti. Tämän jälkeen on mahdollista käyttää myös psykologisia stressoreita.

Limbinen järjestelmä, johon kuuluvat amygdala, hypotalamus ja etuaivolohkojen alueita, muuntaa SAM- ja HPA-järjestelmien toimintaa, mikä mahdollistaa sen, että myös psykologiset stressorit voivat aiheuttaa stressivasteen (Gunnar & Guevedo, 2007). Psykologisten stressorien on havaittu aikuisilla saavaan aikaan kortisolireaktiivisuutta varsinkin sellaisissa stressoriasetelmissa, jotka sisältävät arvaamattomuutta, tilanteen hallinnan puuttumista tai sosiaalisen arvostelun kohteeksi joutumisen uhkaa (Dickerson & Kemeny, 2004). Tällainen stressori on esimerkiksi *Trier Social Stress Test* (TSST), jossa koehenkilö pitää puheen ja suorittaa laskuja yleisön edessä (Kirschbaum,

Pirke, & Hellhammer, 1993). Tästä stressorista on myös tehty adaptaatio 7–16-vuotiaille lapsille (TSST-C) (Buske-Kirschbaum ym., 1997).

Pienillä lapsilla ja vauvoilla nämä edellä mainitut psykologiset stressorit eivät sovellu käytettäväksi, vaan stressoriasetelmia on kehitetty keskittyen esimerkiksi vauvan vuorovaikutukseen vanhemman tai vieraan aikuisen kanssa. Pieniä lapsia tutkittaessa yleisesti käytettyjä psykologisia stressoreita ovat esimerkiksi kiintymyssuhteen arviointiin kehitetty vierastilanne, eli *Strange Situation Procedure* (Ainsworth, Blehar, Waters, & Wall, 1978), jossa vauva joutuu väliaikaisesti eroon vanhemmastaan, tai *Still-face*-koeasetelma (Tronick, Als, Adamson, Wise, & Brazelton, 1978) ja sen muunnokset, joissa vauvan ja vanhemman vuorovaikutus katkeaa hetkellisesti. *Still-face*-tutkimuksissa vanhempaa pyydetään olemaan ensin normaalisti kasvokkaisessa vuorovaikutuksessa vauvansa kanssa, minkä jälkeen vanhempaa pyydetään olemaan ilmeettömänä ja reagoimatta vauvan signaaleihin, kunnes tutkija ilmoittaa, että vuorovaikutusta voi jatkaa normaalisti. Psykologiseksi stressoreiksi lasketaan myös lievää kontaktia sisältävät stressorit, joissa stressi kuitenkin johtuu psyykkisistä tekijöistä. Tällainen stressori on esimerkiksi *Arm restraint*-asetelma (*Arm Restraint Procedure*; Stifter & Fox, 1990), jossa äiti estää vauvaa käsistä kiinni pitämällä ottamasta kiinnostavaa lelua, ja näin aiheuttaa vauvalle turhautumista. Lisäksi psykologisia stressoreita käytetään esimerkiksi temperamentin tutkimiseen kehitetyissä stressoriasetelmissa (esim. Lab-TAB; Goldsmith & Rothbart, 1996), joiden avulla tutkitaan esimerkiksi vauvan pelkoreaktioita vierasta aikuista kohtaan. Toisin kuin aikuisilla (Dickerson & Kemeny, 2004), psykologisten stressorien kyvystä aiheuttaa kortisolitasojen nousua vauvoilla ja pienillä lapsilla ei ole saatu yksiselitteistä kuvaa (Gunnar ym., 2009; Jansen ym., 2010).

## **1.6. Kortisolireaktiivisuuden tutkiminen vauvoilla ja pienillä lapsilla**

Eri-ikäisiä lapsia tutkittaessa kontrolloiduissa laboratoriotutkimuksissa kortisolitasojen nousua on ollut vaikeaa saada aikaiseksi erityisesti psykologisia stressoreita käyttävissä stressoriasetelmissa (Gunnar ym., 2009). Vauvoilla on havaittu selkeää kortisolitasojen nousua fysiologisia stressoreita käytettäessä 0–4 kuukauden ikäisinä, mutta tästä eteenpäin samat stressorit eivät tutkimusten perusteella aiheuta kortisolireaktiivisuutta (Jansen ym., 2010). Psykologisista stressoreista vain erotilannetta (pääasiassa vierastilanne; Ainsworth ym., 1978) ja *Still-face*-asetelmaa käyttävissä tutkimuksissa on havaittu kortisolitasojen nousuja, ja nämäkään tulokset eivät ole yhdenmukaisia (Jansen ym., 2010; Provenzi, Giusti, & Montiroso, 2016). Stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta voi vaikuttaa se, että tutkimuksissa käytetään eri-ikäisten vauvojen kohdalla

eri stressorityyppejä (Jansen ym., 2010). Ainoastaan fysiologiset ja lievää kipua aiheuttavat stressorit ovat käytössä 0–3 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Tätä vanhemmilla vauvoilla käytetään fysiologisten stressorien lisäksi myös psykologisia stressoreita, joista *Still-face*-asetelma, stressorisarjat (esim. Lab-TAB; Goldsmith & Rothbart, 1996) ja erilaiset vauvalle turhautumista aiheuttavat stressorit ovat yleisiä noin 10 kuukauden ikään asti. Tutkittaessa lapsia, jotka ovat iältään noin 10–18 kuukautta, psykologisista stressoreista on käytetty vain erotilannetta. Erilaisten stressorien käyttö eri ikävaiheissa tekee vaikeaksi tulkita, johtuvatko erot tutkimusten välillä ikään liittyvistä muutoksista vai stressorityyppien kyvyistä aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta.

Osa tutkijoista painottaa lasten kehitykseen liittyviä biologisia ja psykologisia tekijöitä syynä tulosten suureen variaatioon ja joidenkin stressorien kyvyttömyyteen aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta. Stressille altistumisella on merkittäviä vaikutuksia ihmisen fysiologiselle ja kognitiiviselle toiminnalle kaikissa ikävaiheissa (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Ensimmäisten ikävuosien aikana monet stressijärjestelmään liittyvät aivoalueet (esim. amygdala ja hippokampus) kehittyvät nopeasti, ja siksi kortisolin säätelyssä voidaan odottaa vaihtelua lapsuuden aikana.

Eräs selitys tutkimuksissa havaitulle vähäiselle kortisolireaktiivisuudelle vauvaiässä on, että tässä kehitysvaiheessa HPA-järjestelmä on vaimentunut eli hyporesponsiivinen (Gunnar & Cheatham, 2003). Gunnar ja Cheatham (2003) esittivät tämän vaimentumisen olevan verrannollinen – mutta ei identtinen – jyrksijöillä havaittuun kortisolireaktiivisuuden hyporesponsiiviseen vaiheeseen (Suchecki, Rosenfeld, & Levine, 1993) ensimmäisillä viikoilla syntymän jälkeen. Vaimentumisen tehtävänä voi olla suojata kehittyviä aivoja pitkäaikaisen kortisolille altistumisen aiheuttamilta haitallisilta seuraamuksilta (Tarullo & Gunnar, 2006). Nykyisin kortisolireaktiivisuuden vähenemisen ajatellaan varsinkin ihmisillä liittyvän sosiaaliin tekijöihin (Gunnar, 2017; Hostinar, Sullivan, & Gunnar, 2014), kuten kiintymyssuhteen laatuun ja vanhempien hoivakäyttäytymisen responsiivisuuteen ja sensitiivisyyteen. Tämän ns. sosiaalisen puskurivaikutuksen (*social buffering*) kehittymisestä on saatu viitteitä jo ensimmäisen ikävuoden alkupuolella, mutta tutkimuseettisten syiden takia on hankalaa selvittää, onko kortisolireaktiivisuuden heikkeneminen esimerkiksi kipua tuottavissa stressoriasetelmissa sosiaalisen puskurivaikutuksen vai HPA-järjestelmän hyporesponsiivisen vaiheen aikaansaamaa (Gunnar, 2017; Hostinar ym., 2014). Sosiaalinen puskurivaikutus voi vaatia korkeampaa kognitiivista kehitystasoa, joka mahdollistaisi organisoituneemman kiintymyssuhteen ja tehokkaamman sosiaalisen tuen vastaanottamisen (Hostinar ym., 2014). Sosiaalisen puskurivaikutuksen läsnäolosta ensimmäisen ikävuoden loppuvaiheilla on jo enemmän tutkimustuloksia. Kiintymyssuhdekäyttäytymisen on havaittu tulevan organisoidummaksi 6–15 ikäkuukauden välillä (Ainsworth ym., 1978), minkä seurauksena

vanhemmat voivat inhiboida läsnäolollaan lapsen kortisolireaktiivisuutta (Gunnar, Brodersen, Nachmias, Buss, & Rigatuso, 1996). Vanhemman sensitiivisellä hoivakäyttäytymisellä on havaittu olevan yhteys lapsen kortisolireaktiivisuuteen, mutta tämän yhteyden on ajateltu olevan riippuvainen stressorista ja otoksesta (Atkinson ym., 2013). Sensitiivisempien vanhempien lasten kortisolireaktiivisuudessa on havaittu enemmän vaihtelua stressorien välillä. Näillä lapsilla on havaittu kortisolitasojen nousua uhkaavaksi koetussa tilanteessa ja laskua ei-uhkaavissa tilanteissa.

Kortisolin päivittäiseen basaalitasoon vaikuttava sirkadiaaninen rytmi ei ole syntymässä täysin kehittynyt, vaan se muodostuu aikuisen rytmiä vastaavaksi 2–4 kuukauden iässä (de Weerth, Zijl, & Buitelaar, 2003; Gunnar, Brodersen, Krueger, & Rigatuso, 1996). Ensimmäisen ikävuoden aikana rytmin yksilöllisen vaihtelun on havaittu olevan suurta. Sirkadiaanisen rytmin kehittyminen voi lisätä epävarmuutta kortisolireaktiivisuustutkimuksissa, koska kortisolirytmien yksilöllistä vaihtelua ei pystytä huomioimaan täysin edes tutkimuksen suorittamisen ajankohtaa kontrolloimalla.

Lasten kehityksellisten tekijöiden lisäksi myös biologisten taustatekijöiden vaikutusta lasten kortisolireaktiivisuuteen on tutkittu. Tutkimustulokset sukupuolen vaikutuksesta lasten kortisolireaktiivisuuteen ovat osittain ristiriitaisia. Davis ja Emory (1995) saivat tuloksia, jotka viittaavat vastasyntyneiden poikien reagoivan tyttöjä voimakkaammin lievästi stressaavaan terveystarkastukseen. Suurin osa tutkimuksista raportoi kuitenkin ei-merkitseviä eroja tyttöjen ja poikien välillä (esim. Kirschbaum, Wüst, & Hellhammer, 1992; Tout, de Haan, Campbell, & Gunnar, 1998). Sukupuolen on havaittu vaikuttavan kortisolireaktiivisuuteen aikuisilla siten, että kortisolireaktiivisuuden on havaittu olevan miehillä naisia voimakkaampaa (Kirschbaum ym., 1992; Juster ym., 2016). Estradiolia eli tärkeintä naishormonia on pidetty olennaisena tekijänä ihmisten kortisolireaktiivisuuden sukupuolierojen taustalla (Kirschbaum ym., 1992). Ristiriitaiset tulokset sukupuolen vaikutuksesta kortisolireaktiivisuuteen lapsilla ovat mielenkiintoisia, sillä jo vastasyntyneillä on havaittu sukupuolten välisiä eroja testosteronin (Forest, Cathiard, & Bertrand, 1973) ja estradiolin (Juster ym., 2016) tuotossa.

Etnisen taustan vaikutusta lasten kortisolireaktiivisuuteen on tutkittu vähän, mutta tuoreessa tutkimuksessa havaittiin 12 kuukauden ikäisillä valkoihoisilla vauvoilla olevan tummaihoisia vauvoja matalammat kortisolitasot kokonaisuudessaan ja myös kortisolireaktiivisuuden huippukohdissa vierastilanne-stressoriasetelmassa (Dismukes ym., 2018). Eri etnisen taustan omaavilla aikuisilla on havaittu eroja päivittäisessä kortisolierityksessä (esim. Bennett, Merritt, Wolin, 2004; Cohen ym., 2006) ja kortisolireaktiivisuudessa psykologisiin stressoreihin (esim. Chong, Uhart, McCaul, Johnson, & Wand, 2008; Wilcox, Bopp, Wilson, Fulk, & Hand, 2005), joskin tulokset ovat osittain ristiriitaisia. Etnisen taustan vaikutuksen voidaan ajatella linkittyvän biologisten tekijöiden lisäksi

moniin yhteiskunnallisiin ja sosiaalisiin olosuhteisiin, ja tämä tuo haasteita kortisolireaktiivisuuden ja etnisen taustan yhteyden selvittämiseksi.

Lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksissa on ollut erilaisten stressorien käytön lisäksi eroja tutkimuskäytänteissä. Aiemmin mainitun, näytteenotossa käytetyn syljenkeräysinstrumentin materiaalin lisäksi tutkimuksissa on vaihtelua ainakin tutkimuksen suorittamisen ajankohdassa ja totutteluvaiheen kestossa. Tutkimuksissa käytetään joko puuvillasta tai synteettisestä materiaalista tehtyjä syljenkeräysinstrumentteja (Kudielka ym., 2012). Osassa tutkimuksista stressoriasetelma pyritään esittämään kaikille tutkittaville aamulla, osassa tutkimuksista iltapäivällä ja osassa tutkimuksista ei suorittamisajankohtaa ole kontrolloitu. Gunnar ym. (2009) kiinnittivät huomiota siihen, että tutkimuksissa olisi hyvä käyttää jonkinlaista rentoutumis- tai totutteluvaihetta ennen ensimmäistä kortisolimittausta, koska ilman tällaista vaihetta kortisolitasot voivat olla ensimmäisen mittauksen aikana korostuneen korkeita esimerkiksi uuden ympäristön aiheuttaman stressin johdosta. Totutteluvaiheen vaikutusta tarkastelevassa tutkimuksessa havaittiinkin 15 kuukauden ikäisillä lapsilla kortisolitasojen laskevan 30 minuutin mittaisen totutteluvaiheen aikana (Zmyj, Schneider, & Seehagen, 2017).

### **1.7. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimuskysymykset**

Edellisissä kappaleissa on kuvattu ihmisen stressijärjestelmän toimintaa, miten sitä voidaan tutkia, minkälaisia vaikutuksia stressijärjestelmän aktivaatiolla on terveyteen, ja millaisia avoimia kysymyksiä vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksessa on tällä hetkellä. Aikainen kortisolireaktiivisuuden poikkeamien havaitseminen on vauvoilla ja lapsilla erityisen tärkeää, koska niiden on havaittu muun muassa altistavan negatiivisille fyysisille ja psyykkisille kehityspoluille nuoruudessa (Ji ym., 2016). Näiden poikkeamien havaitseminen vaatii kuitenkin sitä, että tutkimuksissa käytetyt stressorit aiheuttavat luotettavasti kortisolireaktiivisuutta ja että tämä kortisolireaktiivisuus voidaan havaita syljen kortisolipitoisuuksissa tapahtuvina muutoksina. Tästä syystä tämän tutkimuksen päätavoitteena on meta-analyysin keinoin selvittää, onko psykologisilla stressoreilla kykyä aiheuttaa vauvoilla kortisolireaktiivisuutta kontrolloiduissa laboratorioasetelmissa. Tutkijoille ei ole muodostunut selkeää käsitystä niistä psykologisten stressorien ominaisuuksista, jotka aiheuttavat HPA-järjestelmän aktivoitumista eri-ikäisillä lapsilla (Gunnar ym., 2009; Jansen ym., 2010). Tästä syystä tässä tutkimuksessa halutaan myös selvittää, onko stressorityyppien välillä eroa kyvyssä aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta ja vaikuttaako tutkittavien ikä kortisolireaktiivisuuteen. Lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksissa on

tutkimuskäytäntöjen välillä vaihtelua, ja tästä syystä tässä tutkimuksessa halutaan lisäksi selvittää, ovatko nämä erot yhteydessä kortisolireaktiivisuuden havaitsemiseen. Tutkimuksen tarkoituksena on sekä lisätä ymmärrystä stressijärjestelmän kehittymisestä aikaisessa vauva- ja lapsuusiässä että mahdollistaa luotettavien psykologisten stressorien kehittämistä, ja siten helpottaa riskipopulaatioiden tutkimista ja ennaltaehkäisevää työtä. Tarkat tutkimuskysymykset ovat:

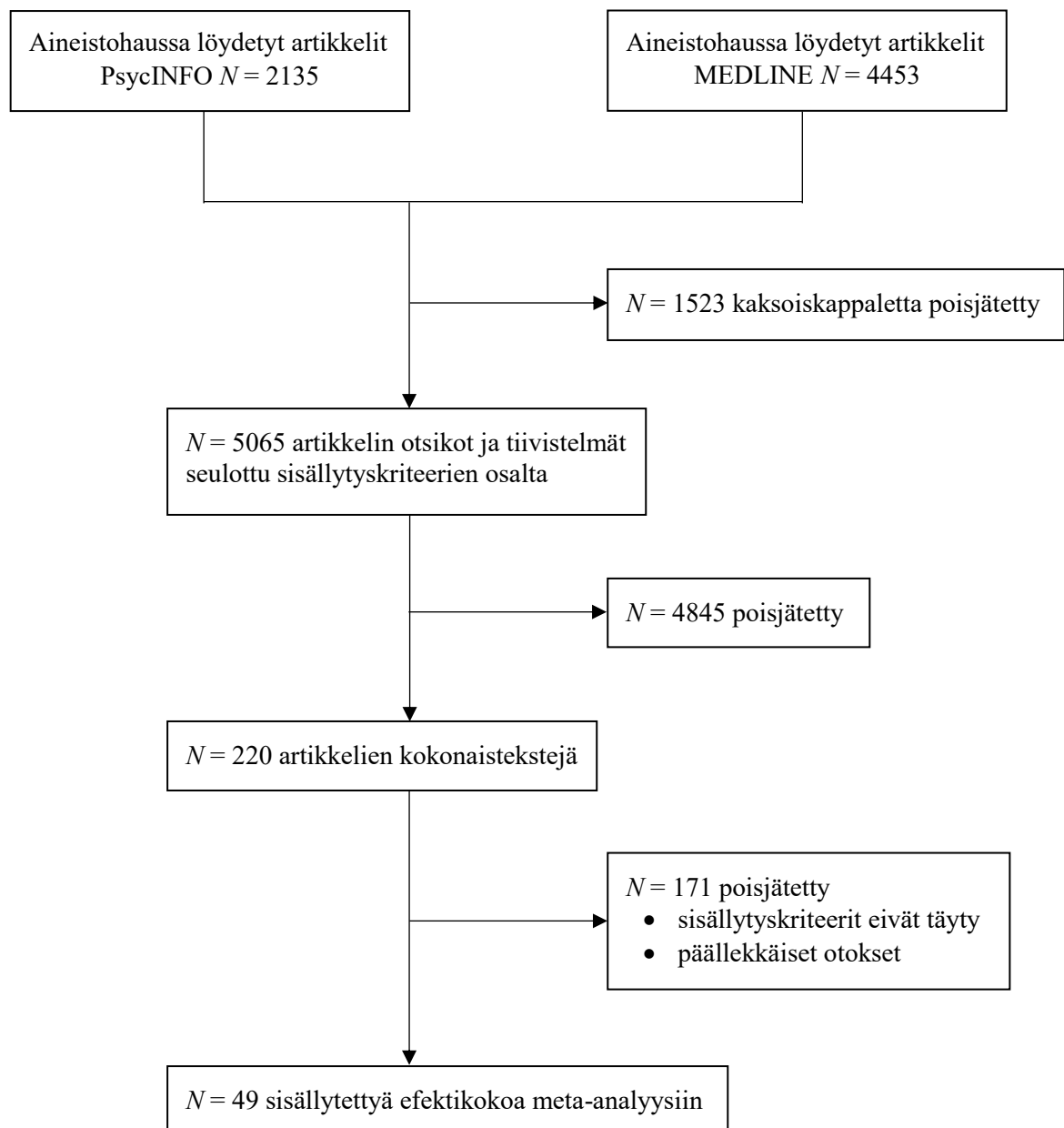
- 1) Saavatko psykologiset stressorit aikaan kortisolireaktiivisuutta 0–18 kuukauden ikäisillä vauvoilla ja kuinka suuri tämä muutos on?
- 2) Onko stressorityyppien välillä eroa kortisolireaktiivisuuden aikaansaamisessa?
- 3) Vaikuttaako tutkittavien ikä stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta?
- 4) Moderoivatko syljenkeräysinstrumentin materiaali, tutkimuksen ajankohta tai totutteluvaiheen kesto stressorien kykyä aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta?

## 2. MENETELMÄT

### 2.1. Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku suoritettiin PsycINFO- ja MEDLINE-tietokannoista Ovid-palvelussa 28.11.2018. Haku rajattiin hakuajankohtaan mennessä julkaistuihin englanninkielisiin ja vertaisarvioituihin artikkeleihin, joiden otsikoissa tai tiivistelmissä esiintyivät hakutermit "cortisol" ja joko "child\$" ja/tai "infant\$" (hakutermeissä oleva \$-merkki merkitsee hakua sanalla tai sanan osalla). Tarkka hakulauseke oli "*(cortisol.ti. or cortisol.ab.) and ((infan\$ or child\$.ti. or (infan\$ or child\$.ab.)*". Haku tuotti kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 5065 osumaa. Ensin haussa löytyneet artikkelit seulottiin otsikoiden ja tiivistelmien perusteella sisällyttämiskriteerit huomioiden ja tämän jälkeen luettiin jäljelle jääneiden artikkelien kokotekstit. Sisällyttämiskriteerit olivat seuraavat: tutkimus oli tehty laboratorio-olosuhteissa, tutkimuksessa käytettiin psykologista stressoriasetelmaa, tutkittavat olivat tutkimushetkellä 0–18 kuukauden ikäisiä ihmisvauvoja, tutkittavat olivat terveitä eivätkä kuuluneet riskiryhmään (keskosena syntyminen, raskaudenaikainen altistuminen päihteille, vauvan sairaus, vanhemman mielenterveyden häiriö; riskiryhmää ja kontrolliryhmää vertailevista tutkimuksista sisällytettiin kontrolliryhmä), kortisoli oli mitattu syljestä ja kortisolin mittausta oli suoritettu ennen ja jälkeen stressorin esittämisen. Kirjallisuushaun kulku on havainnollistettu kuviossa 1.

Osassa artikkeleista oli käytetty samoja otoksia tai otokset oli otettu samoista laajemmista pitkittäistutkimuksista, minkä seurauksena oli mahdollista, että yksittäinen tutkittava olisi ollut edustettuna meta-analyysissä useamman kerran. Tämän estämiseksi päällekkäisten otosten tapauksissa valittiin vain suurimman tai edustavimman otoksen omaava tutkimus. Tutkimuksissa, joissa oltiin tutkittu samoja lapsia eri-ikäisinä, valittiin ensimmäinen tutkimuskerta analyysiin. Kortisolikeskiarvojen ja -hajontojen puuttuessa artikkelin tekstistä tai taulukoista, mitattiin arvot mahdollisuuksien mukaan kuvioista (5 tutkimuksessa). Kuuden vanhemman tutkimuksen puuttuvat tiedot otettiin Jansenin ym. (2010) systemaattisesta katsauksesta. Viiden artikkelin puuttuvat tiedot pyydettiin vastaavilta kirjoittajilta. Kirjallisuushaun lopputuloksena meta-analyysiin sisällytettiin 48 artikkelista yhteensä 49 efektikokoa.



KUVIO 1. Vuokaavio kirjallisuushaun kulusta.

## 2.2. Moderaattorit

Kategorisista moderaattoreista stressorityyppi oli tutkimuskysymysten kannalta olennaisin moderaattori. Tutkimuksissa käytettyjä stressoreita oli yhteensä 18 erilaista, jotka jaettiin neljään kategoriaan: 1) ”erotilanne”, jossa vauva joutuu väliaikaisesti eroon äidistään/vanhemmastaan (esim. vierastilanne, SSP; Ainsworth ym., 1978), 2) ”turhautuminen”, jossa vauvaa esimerkiksi estetään lyhyen ajan liikuttamasta käsiään (esim. *Arm Restraint Procedure*, Stifter & Fox, 1990), 3) ”yllätys”,



jossa vauvalle esitetään jokin uusi tai yllättävä esine tai tilanne, sekä 4) ”SF”, joka tarkoittaa vauvan ja äidin vuorovaikutuksen tilapäistä katkeamista Tronickin ym. (1978) *Still-face*-koeasetelmassa. Valitut kategoriat mukailivat Gunnarin ym. (2009) sekä Jansenin ym. (2010) jakoa kolmen ensimmäisen kategorian osalta. Neljännen kategorian (”SF”) mukaan ottaminen oli perusteltua tämän stressorityypin käytön lisääntyttyä tutkimuksissa huomattavasti viimeisen vuosikymmenen aikana (Provenzi, Giusti, & Montiroso, 2016). ”SF”-stressorikategorian stressorit olivat joko 3- tai 5-episodisia. Tronickin ym. (1978) perinteinen 3-episodinen stressori sisältää leikki-, *still-face*- ja palautumisepisodit A-B-A-muodossa, kun taas 5-episodisessa muunnelmassa lisätään stressoriasetelmaan toiset *still-face*- ja palautumisepisodit (A-B-A-B-A) (Haley & Stansbury, 2003). Kategoriseksi moderaattoriksi valittiin sylkinäytteiden keräyksessä käytetyn instrumentin materiaali (synteettinen tai puuvilla), koska tutkimuksissa on havaittu syljenkeräysvälineen materiaalin voivan vaikuttaa mitattuihin kortisolitasoihin (Kudielka ym., 2012). Tutkimuksen toteuttamisen ajankohta päivästä (klo 8–12 tai 12–18) otettiin kategoriseksi moderaattoriksi kortisolin sirkadiaanisen vaihtelun vaikutuksen tarkastelemiseksi.

Analyysissä käytetyistä jatkuvista moderaattoreista oli tutkimuksen kannalta olennaisin tutkittavien keski-ikä (kk). Totutteluvaiheen pituus otettiin moderaattoriksi, koska tutkijat ovat painottaneet sen merkitystä kortisolireaktiivisuustutkimuksissa (Gunnar ym., 2009; Zmyj ym., 2017). Sukupuolta ja etnistä taustaa olisi haluttu tarkastella meta-analyysissä jatkuvina moderaattoreina, mutta koska näiden tunnusluvuista ei suuressa osassa tutkimuksista ollut ilmoitettu kortisolikeskiarvoja tai alaryhmien välisiä eroja, ei pelkästään otosten jakaumien (% poikia, % valkoihaisia) käyttäminen analyysissä ollut perusteltua. Analyysiin sisällytettyjen tutkimusten tunnusluvut ja moderaattoreiden tiedot on esitetty taulukossa 1.

### 2.3. Meta-analyysin suorittaminen

Meta-analyysi suoritettiin Comprehensive Meta-Analysis -ohjelmalla (CMA, versio 3.0; Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2013). Jokaiselle meta-analyysiin sisällytetylle tutkimukselle laskettiin efektikoko (Hedgesin  $g$ ) standardoituna kortisolitasojen erotuksena ennen ja jälkeen stressorin esittämisen. Kortisolitasojen nousu määritettiin positiiviseksi efektikooksi. Hedgesin  $g$  valittiin efektikooksi, koska Cohenin  $d$  yliarvioi populaation efektikokoa varsinkin tutkimuksissa, joissa otoskoko on alle 50 (Cumming, 2012). Hedgesin  $g$  huomioi tämän ja sitä suositellaan käytettäväksi korjattuna efektikokona (Lakens, 2013). Numeerisesti Hedgesin  $g$  ja Cohenin  $d$  kuvaavat samaa asiaa ja ovat siten tulkinnallisesti verrannollisia keskenään.

**TAULUKKO 1. Yhteenveto tutkimusten tunnusluvuista**

Tutkimus + vuosi	<i>N</i>	Ikä (kk)	Sukupuoli (% poikia)	Stressori	Stressorikategoria	Totutteluvai- heen pituus (min)	Syljenkeräys -instrumentin materiaali	Tutkimuksen ajankohta
Atkinson ym. (2013)	277	16.95	47.0	SSP	Erotilanne	5.0	Synteettinen	8–12
Azar ym. (2007)	126	4.38	44.0	ARP	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	8–12
Beijers ym. (2017)	183	12.39	54.1	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Synteettinen	12–18
Bernard & Dozier (2010)	28	15.20	41.0	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Bernard ym. (2017)	155	11.80	Ei ilmoitettu	ARP	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Synteettinen	12–18
Bosquet Enlow ym. (2014)	35	6.39	54.0	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	45.0	Puuvilla	12–18
Conradt ym. (2015)	128	4.39	50.0	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	Ei ilmoitettu	Synteettinen	8–12
DiCorcia ym. (2018)	33	3.68	Ei ilmoitettu	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	25.0	Synteettinen	8–12
Diego ym. (2004)	23	4.12	47.0	Liioitellut kasvonilmeet	Yllätys	3.0	Puuvilla	Ei ilmoitettu
Dismukes ym. (2018)	207	4.00	52.0	SFP	SF	15.0	Synteettinen	Ei ilmoitettu
Eiden ym. (2015)	69	9.00	Ei ilmoitettu	Lab-TAB <sup>b</sup>	Turhautuminen	3.0	Synteettinen	Ei ilmoitettu
Eiden ym. (2009)	81	7.00	47.0	Lab-TAB <sup>b</sup>	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Puuvilla	Ei ilmoitettu
Erickson ym. (2013)	24	7.03	62.5	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	Ei ilmoitettu
Feldman ym. (2010)	33	5.90	47.2	SFP	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Frigerio ym. (2009)	106	14.60	55.3	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Goldberg ym. (2003)	27	14.10	Ei ilmoitettu	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Grant ym. (2009)	71	7.20	57.7	Muunneltu SFP <sup>c</sup>	SF	Ei ilmoitettu	Synteettinen	8–18
Grunau ym. (2004)	22	8.00	59.1	VNP	Yllätys	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Gunnar ym. (1992)	38	9.10	58.0	30-min erotilanne	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Gunnar ym. (1989)	51	13.00	47.0	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12

**TAULUKKO 1.** (jatkoa)

Tutkimus + vuosi	<i>N</i>	Ikä (kk)	Sukupuoli (% poikia)	Stressori	Stressorikategoria	Totutteluvai- heen pituus (min)	Syljenkeräys -instrumentin materiaali	Tutkimuksen ajankohta
Gunnar & Nelson (1994)	49	11.90	56.0	30-min eroti- tilanne	Erotilanne	5.0	Puuvilla	8–12
Haley (2011)	16	5.57	61.3	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	12–18
Hibel ym. (2018)	107	5.90	49.0	ARP	Turhautuminen	50.0	Synteettinen	12–18
Holochwest ym. (2017)	111	6.00	49.7	Lab-TAB <sup>d</sup>	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Synteettinen	12–18
Huot ym. (2004)	71	6.00	Ei ilmoitettu	Lab-TAB <sup>c</sup>	Turhautuminen	15.0	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Larson ym. (1991)	27	9.50	44.4	30-min eroti- tilanne	Erotilanne	15.0	Puuvilla	Ei ilmoitettu
Laurent ym. (2017)	73	6.00	37.0	SFP	SF	Ei ilmoitettu	Synteettinen	8–12
Laurent ym. (2016)	98	10.01	49.0	Epävarma lelun lähestyminen	Yllätys	3.0	Synteettinen	12–18
Lewis & Ramsay (2005)	84	5.90	58.3	SFP	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–18
Lewis ym. (2006)	56	4.00	48.2	CLS	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–18
Luijk ym. (2010)	310	14.70	56.5	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	12–18
Montirosso ym. (2013) <sup>1</sup>	37	4.46	Ei ilmoitettu	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	10.0	Puuvilla	8–18
Montirosso ym. (2013) <sup>2</sup>	37	4.00	Ei ilmoitettu	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	10.0	Puuvilla	8–18
Nachmias ym. (1996)	77	18.00	51.3	SSP	Erotilanne	5.0	Puuvilla	8–12
Oberlander ym. (2008)	45	3.00	46.7	Tiedonkäsittely- tehtävä	Yllätys	10.0	Puuvilla	12–18
O’Connor ym. (2013)	108	16.77	49.0	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Synteettinen	8–18
Provenzi ym. (2016)	53	3.31	50.9	Muunneltu SFP <sup>a</sup>	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Rash ym. (2016)	254	5.67	Ei ilmoitettu	Lab-TAB <sup>f</sup>	Turhautuminen	10.0	Synteettinen	Ei ilmoitettu
Reck ym. (2013)	49	4.19	64.4	SFP	SF	Ei ilmoitettu	Puuvilla	Ei ilmoitettu
Schieche & Spangler (2005)	76	12.40	52.2	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12

**TAULUKKO 1.** (jatkoa)

Tutkimus + vuosi	<i>N</i>	Ikä (kk)	Sukupuoli (% poikia)	Stressori	Stressorikategoria	Totutteluvai- heen pituus (min)	Syljenkeräys -instrumentin materiaali	Tutkimuksen ajankohta
Schuetze ym. (2008)	40	7.00	Ei ilmoitettu	Lab-TAB <sup>b</sup>	Turhautuminen	5.0	Puuvilla	8–18
Seehagen ym. (2015)	12	14.92	46.2	SSP <sup>g</sup>	Erotilanne	40.0	Synteettinen	8–12
Spangler & Grossmann (1993)	32	12.10	58.5	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Spangler & Schieche (1998)	106	12.40	Ei ilmoitettu	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Puuvilla	8–12
Thomas ym. (2017)	272	6.00	52.2	Lab-TAB <sup>f</sup>	Turhautuminen	Ei ilmoitettu	Synteettinen	Ei ilmoitettu
Tollenaar ym. (2011)	152	5.06	53.2	SSP	Erotilanne	Ei ilmoitettu	Synteettinen	8–18
van Bakel & Riksen-Walraven (2004)	85	15.10	52.0	SSP <sup>g</sup>	Erotilanne	46.0	Puuvilla	8–12
Waters ym. (2013)	152	12.80	Ei ilmoitettu	Emotionaalinen asetelma	Yllätys	25.0	Synteettinen	12–18
Weisman ym. (2013)	35	5.00	48.6	SFP	SF	45.0	Synteettinen	12–18

*N* = otoskoko; <sup>1</sup> = kontrolliryhmä; <sup>2</sup> = koeryhmä (1. stressorialtistuminen); SSP = *Strange situation procedure*, vierastilanne (Ainsworth ym., 1978); ARP = *Arm restraint procedure* (Stifter & Fox, 1990); SF = *Still-face-stressorikategoria*; SFP = *Still-face paradigm* (Tronick ym., 1978); VNP = *visual novelty paradigm*, jokaiselle vauvalle esiteltiin 4 erilaista lelua järjestyksessä yksi kerrallaan; CLS = *contingency learning situation*, toisistaan riippuvien tapahtuminen ennustettavuuden oppimistilanne ja sen jälkeinen tavoitteen estäminen (*goal blockade*).

<sup>a</sup> = 5-episodinen SFP (esim. Haley & Stansbury, 2003).

<sup>b</sup> = stressoriasetelma: nukke-esitys ja ARP, jossa äiti estää vauvan lelulla leikkimisen (Lab-TAB; Goldsmith & Rothbart, 1999).

<sup>c</sup> = 3-episodinen SFP, jossa lisänä 1 minuutin erotilanne äidistä.

<sup>d</sup> = stressoriasetelma: 90 sekunnin *still-face* ja ARP, jossa äiti estää vauvan lelulla leikkimisen (Lab-TAB; Goldsmith & Rothbart, 1999).

<sup>e</sup> = stressoriasetelma: liikkumisen estäminen (autonistuin), 3 kovaa ääntä, ja ARP.

<sup>f</sup> = stressoriasetelma: lelun ottaminen pois, lelu esteen takana ja ARP, jossa äiti estää vauvan lelulla leikkimisen (Lab-TAB; Goldsmith & Rothbart, 1996).

<sup>g</sup> = muunnos vierastilanteeseen (Ainsworth ym., 1978): lisänä vuorovaikutustilanne robotin kanssa.

Efektikokojen laskemisessa käytettiin ensisijaisesti kortisolitasojen keskiarvoja ( $M$ ) mittauspisteissä ennen ja jälkeen stressorin esittämisen, keskihajontoja ( $SD$ ), otoskokoa ( $N$ ) sekä mittausten korrelaatiota ( $r$ ). Osassa tutkimuksista ei oltu kuitenkaan ilmoitettu kortisolitasojen keskiarvoja, jolloin ensisijaista efektikoon laskukaavaa ei voitu käyttää. Näissä tapauksissa efektikoko laskettiin ilmoitettujen keskiarvojen erotuksen (2 tutkimusta),  $t$ -testin arvon (2 tutkimusta), tai korrelaatiokertoimen (1 tutkimus) avulla. Kortisolitasojen korrelaatioita mittausten välillä raportoitiin tutkimuksissa harvoin, joten efektikoon laskemiseen vaadittavien mittauspisteiden välisten korrelaatioiden estimointiin olevan  $r = 0.6$  niiden tutkimusten perusteella, joissa nämä korrelaatiot oli raportoitu. Tutkimuksissa kortisolia oli mitattu 1–2 kertaa ennen stressorin esittämistä ja 1–3 kertaa stressorin esittämisen jälkeen. Analyysiin valittiin mittaukset, joiden erotuksen pohjalta voitiin parhaiten tarkastella kortisolireaktiivisuutta, eli perustaso ja taso 20–30 minuuttia stressorin huippukohdan jälkeen (Gunnar ym., 2009).

Pääanalyysinä laskettiin CMA-ohjelmalla kaikista yksittäisistä tutkimuksista yhdistetty painotettu efektikoko (*combined weighted effect size*; Hedgesin  $g$ ) ja sen 95% luottamusväli (CI). Painotus tarkoittaa yksittäisten tutkimusten efektikokojen keskivirheen (SE) huomioimista, minkä johdosta isommissa otoksissa SE on pienempi ja siten näiden tutkimusten painotus on suurempi. Efektikokojen heterogeenisyyden tilastolliseen testaamiseen käytettiin  $Q$ -arvoa. Meta-analyysi suoritettiin *random-effects*-malleihin pohjaten, koska tutkimusten toteuttamistavoissa oli laajasti vaihtelua ja tuloksista haluttiin pystyä vetämään johtopäätöksiä meta-analyysiin sisällytettyjen tutkimusten ylitse (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009; Field & Gillett, 2010). *Random-effects*-mallin valinnan johdosta haluttiin tarkastella keskiarvoisen efektikoon lisäksi todellisten efektikokojen (*true effects*) vaihtelua. CMA-ohjelmalla laskettiin estimaatit todellisten efektikokojen varianssille ( $T^2$ ) ja keskihajonnalle ( $T$ ), sekä todellisen varianssin osuudelle havaitusta varianssista ( $I^2$ ). Koska meta-analyysi suoritettiin *random-effects*-malleihin pohjaten, oli tärkeää tarkastella yhdistetyn efektikoon ja sen luottamusvälin lisäksi 95% ennusteväliä (*prediction interval*), joka kuvaa todellisten efektikokojen jakautumista yhdistetyn efektikoon ympärillä (Borenstein ym., 2009). Havaitun heterogeenisyyden aitouden varmuutta tarkasteltiin  $Q$ -testin  $p$ -arvon lisäksi laskemalla 95% luottamusvälit  $I^2$ :lle.

Kategoristen moderaattoreiden ryhmittämille alaryhmille laskettiin yhdistetyt painotetut efektikoot. Kategoristen moderaattoreiden alaryhmien välisiä eroja tarkasteltiin  $Q$ -testillä ja nämä analyysit tehtiin *mixed-effects*-malleihin pohjaten (Borenstein ym., 2009). Alaryhmien sisäisten yhdistettyjen efektikokojen laskemisessa ei käytetty yhdistettyä alaryhmien välistä varianssikomponenttia, vaan jokaisen alaryhmän omaa sisäistä varianssia. Alaryhmille laskettiin

myös todellisen varianssin osuudet kokonaisvarianssista ( $I^2$ ) ja yhdistettyjen efektikokojen 95% ennustevälit.

Jatkuvien moderaattoreiden vaikutusta efektikokoihin tarkasteltiin metaregression avulla *random-effects*-malleihin pohjaten. Iän ja totutteluvaiheen keston vaikutusta tarkasteltiin kaikkiin efektikokoihin yhdessä ja lisäksi erikseen stressorikategorioittain. CMA-ohjelmalla laskettiin moderaattorin regressiokerroin ( $b$ ), testattiin regressiokertoimen tilastollinen merkitsevyys ( $Q$ ), sekä laskettiin metaregressio-mallin selittämän vaihtelun osuus kokonaisvaihtelusta ( $R^2$ ).

CMA-ohjelmalla laskettiin Fisherin  $Z$ -arvo jokaiselle efektikoolle ja nämä arvot standardoitiin poikkeavien efektikokojen havaitsemiseksi (standardoitu  $Z$ -arvo  $>|3.29|$ ; Tabachnick & Fidell, 2001). Poikkeavia efektikokoja ei havaittu. Julkaisuvinouman mahdollisuutta tarkasteltiin *funnel plot* -kuvaajan avulla, jossa tutkimusten efektikoot ovat x-akselilla ja keskivirheet y-akselilla. Merkittävän julkaisuvinouman puuttuessa tutkimusten tulisi sijoittua suppilon muotoisesti ja tasaisesti yhdistetyn efektikoon molemmille puolille (Sterne & Egger, 2001). CMA-ohjelmalla suoritettiin Eggerin  $t$ -testi (Egger, Davey Smith, Schneider, & Minder, 1997), joka mittaa *funnel plot* -kuvaajan asymmetriaa ja *Fail-safe-N*, jota verrattiin Rosenthalin (1991) *fail-safe*-arvoon (merkitsevän efektikoon kumoamiseen tarvittavan nollatulosten määrän estimaatti). Lisäksi tehtiin *p-curve*-analyysi (saatavilla: <https://www.p-curve.com/>), jonka avulla tarkasteltiin, onko aineistossa olevien merkitsevien  $p$ -arvojen jakauma odotusten mukainen siten, että  $p$ -arvot painottuvat enemmän pieniin ( $<.025$ ) kuin suurempiin ( $>.025 - <.05$ )  $p$ -arvoihin.

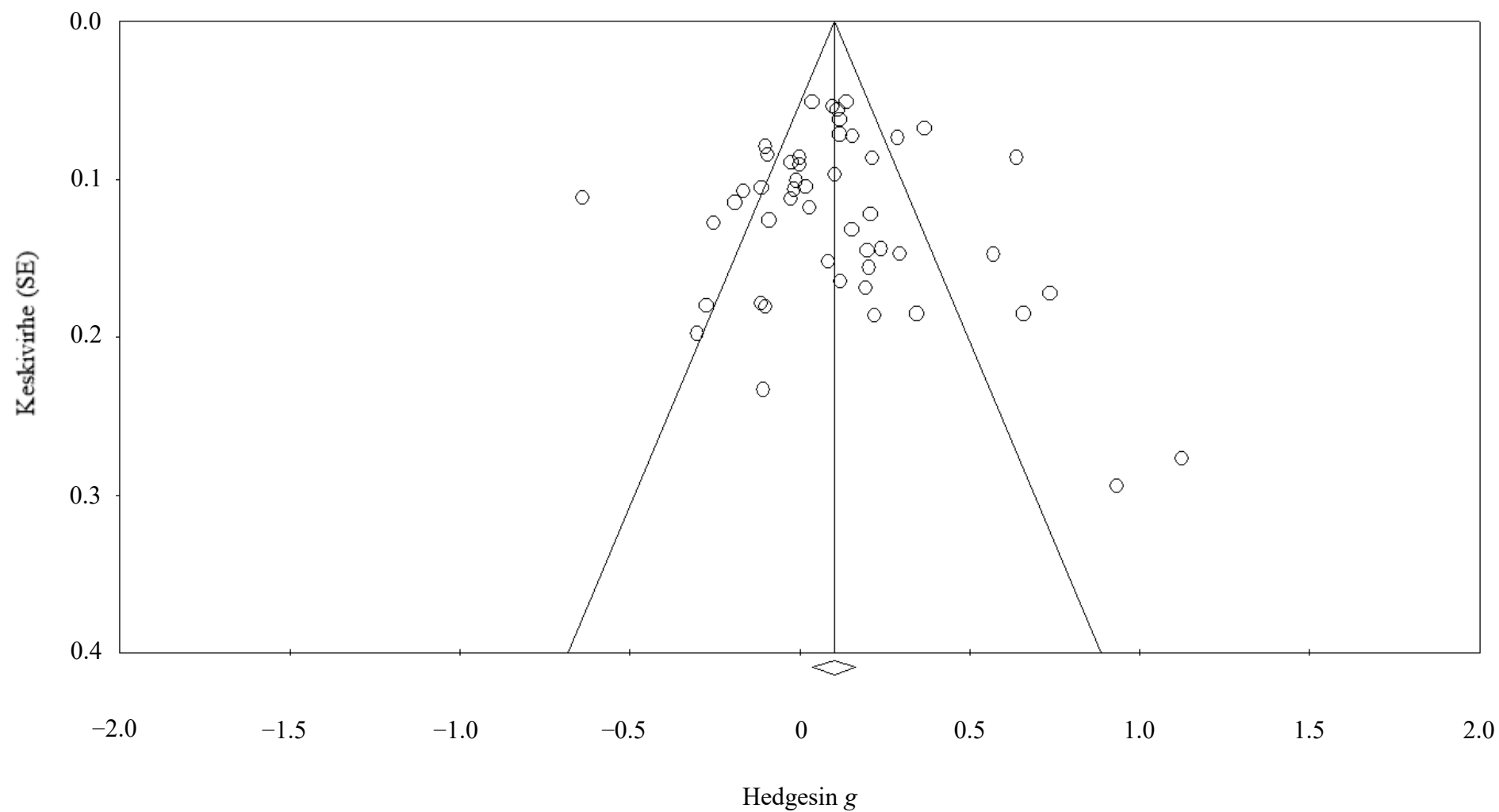
### 3. TULOKSET

#### 3.1. Julkaisuvinouma

Keskivirheiden ja efektikokojen *Funnel plot* -kuvion perusteella tutkimukset vaikuttavat sijoittuvan suhteellisen tasaisesti yhteisefektikoon molemmille puolille (kuvio 2), mikä viittaa merkittävän julkaisuvinouman puuttumiseen. Laskennallista asymmetriaa ei havaittu (Eggerin  $t = .41$ ,  $p = .68$ ) ja yhteisefektikoon ei-merkitseväksi muuttamiseen vaadittava nollatulostutkimusten määrä oli huomattavan korkea (*Fail-safe*  $N = 503$ ; Rosenthalin *fail-safe*-arvo = 255). Tilastollisesti merkitseviä efektikokoja tarkasteleva  $p$ -käyrä oli vahvasti oikealle vino,  $p_{\text{koko}}: Z = -7.69$ ,  $p < .001$ ,  $p_{\text{puoli}}: Z = -9.57$ ,  $p < .001$  (kuvio 3), mikä myös viittaa julkaisuvinouman puuttumiseen.

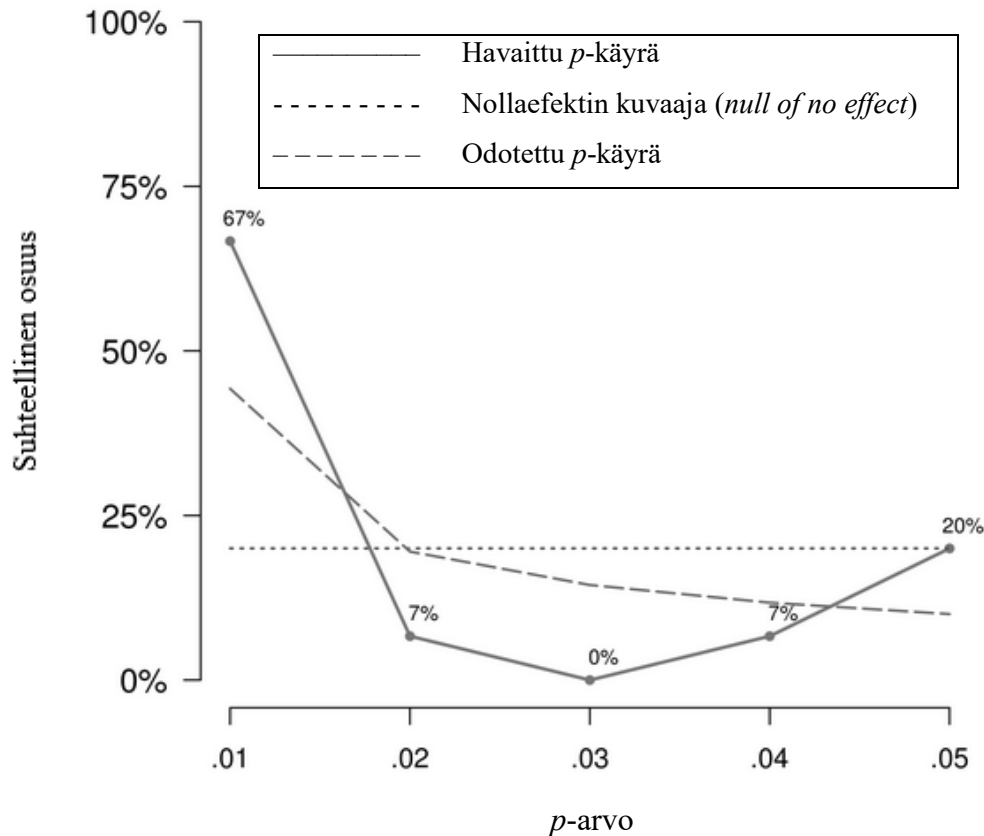
#### 3.2. Pääanalyysi

Pääanalyysin tuloksena havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhdistetty efektikoko ( $g = .10$ ,  $SE = .03$ ,  $CI [.04, .17]$ ,  $p = .002$ ). Tulos viittaa siihen, että psykologiset stressorit aiheuttavat kortisolitasoissa tilastollisesti merkitsevän nousun perustasolta stressorin jälkeiselle tasolle, mutta tämä efekti on suhteellisen pieni. Yleisesti käytetty raja-arvo pienelle efektille on  $d < .20$  (Cohen, 1988), mitä voidaan pitää verrannollisena tässä tutkimuksessa käytetylle Hedgesin  $g$ :lle. Tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $Q = 229.80$ ,  $p < .001$ ) ja efektikokojen estimoitu todellinen varianssi oli  $T^2 = .04$ ,  $CI [.03, .05]$  ja keskihajonta  $T = .19$ ,  $CI [.16, .22]$ . Yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.29, .49]$ , eli yksittäisen tutkimuksen efektikoon ennustetaan sijoittuvan tälle välille 95% tapauksista. Todellisen varianssin osuus havaitusta varianssista oli suuri ( $I^2 = 79.11\%$ ,  $CI [72.84, 83.94]$ ) eli yli 75% (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). Vain noin 20% havaitusta varianssista arvioidaan siis johtuvan otantavirheestä. Todellisen varianssin lähteitä oli tästä syystä perusteltua tarkastella alaryhmien vertailun ja metaregression avulla. Meta-analyysissä käytettyjen tutkimusten yksilölliset efektikoot ja metsikkökuviot (*forest plot*) ryhmiteltynä stressorikategorioittain on esitetty kuviossa 4.



KUVIO 2. *Funnel plot* -kuvio sisältäen meta-analyysiin sisällytetyt efektikoot ja niiden keskivirheet.



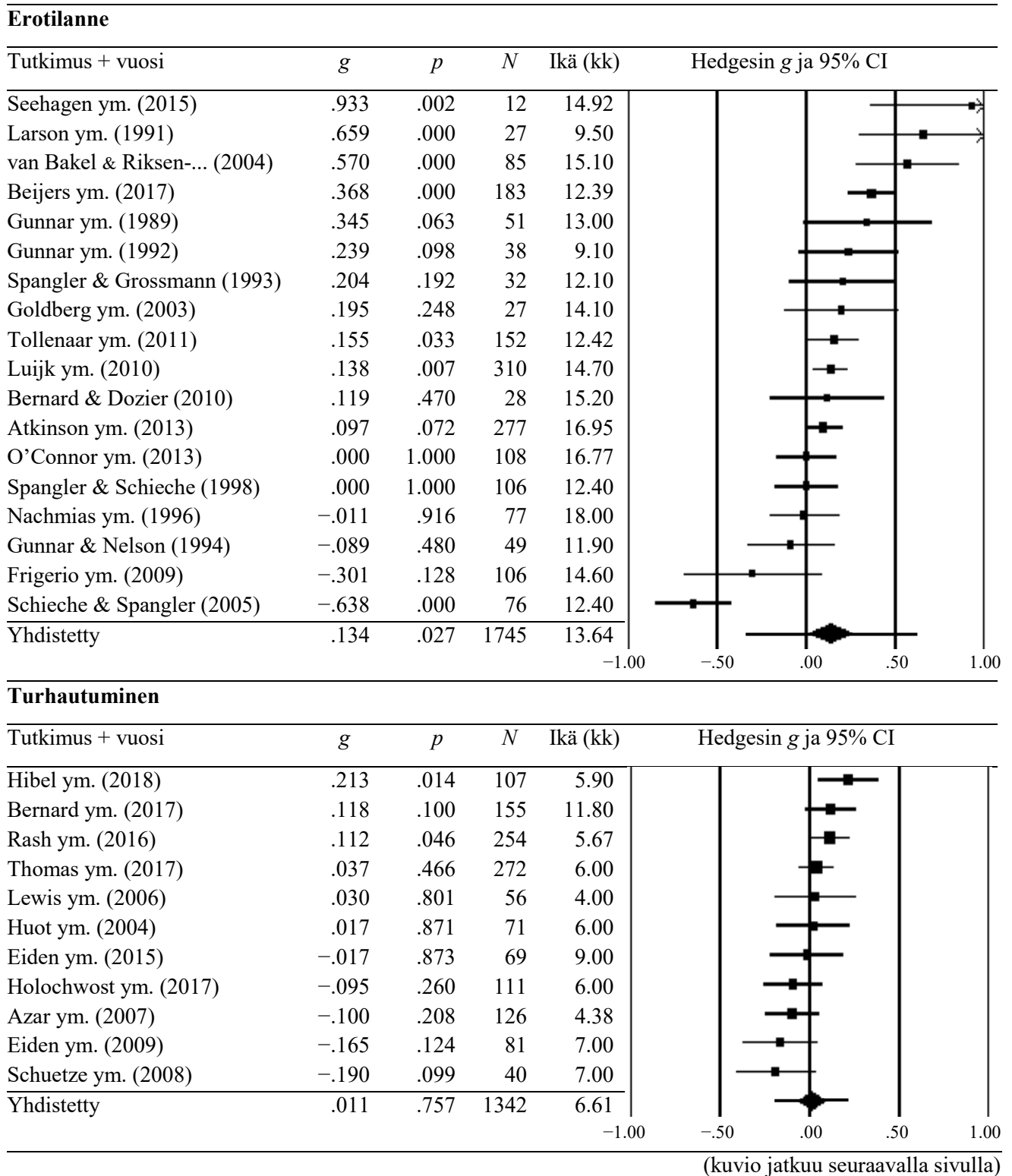


KUVIO 3. *p*-curve-analyysi 15 tilastollisesti merkitsevästä ( $p < .05$ ) efektikoosta, joista 11 olivat  $p < .025$ . Kuvio otettu *p*-curve-sovelluksen (<https://www.p-curve.com/>; versio 4.06) tulosteesta. Loput 34 efektikokoa jätettiin pois kuvaajasta, koska niiden *p*-arvot olivat suurempia kuin .05.

### 3.3. Moderaattorianalyysit

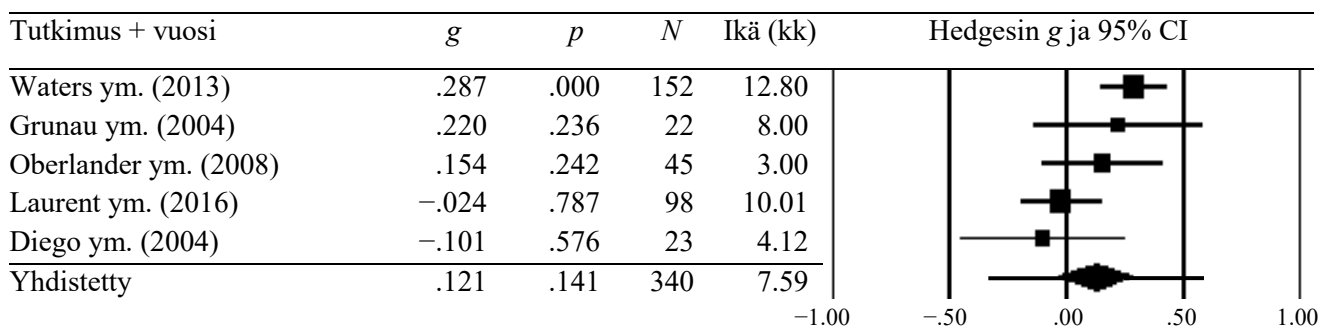
Otettaessa kaikki neljä stressorikategoriaa huomioon, ei stressorikategorialla havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää moderoivaa vaikutusta efektikokoihin ( $p = 0.15$ ), eli kortisolireaktiivisuus oli keskimäärin yhtä voimakasta stressorityypistä riippumatta. Tarkasteltaessa stressorikategorioita erikseen havaittiin, että ”erotilanne”-stressorikategorian sisäinen yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = .03$ ), stressorikategorian tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli suuri ( $I^2 = 83.10\%$ , CI [74.47, 88.82]). ”Erotilanne”-stressorikategorian yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli [−.35, .62]. ”Turhautuminen”-stressorikategorian sisäinen yhdistetty efektikoko ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p = .76$ ), stressorikategorian tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p = .03$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli keski-suuri ( $I^2 = 50.26\%$ , CI [0.79, 75.07]). ”Turhautuminen”-stressorikategorian yhdistetyn efektikoon 95% ennuste-

**KUVIO 4. Meta-analyysiin sisällytettyjen tutkimusten efektikoot ja metsikkökuviot (*forest plot*) ryhmiteltynä stressorikategorioittain**

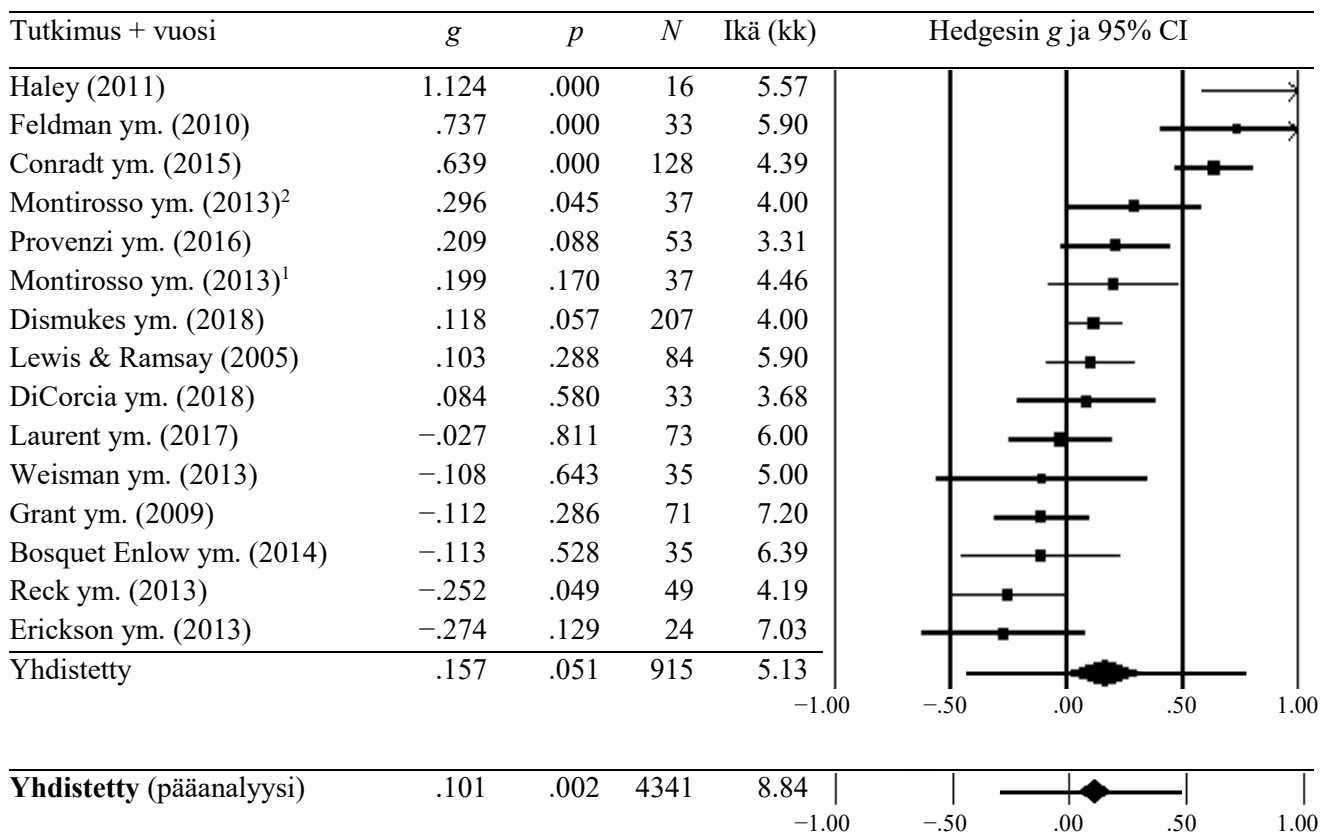


# KUVIO 4. (jatkoa)

## Yllätys



## SF



KUVIO 4. Metsikkökuviossa efektikoot (Hedgesin *g*) ovat järjestettynä ylhäältä alaspäin suurimmasta positiivisesta suurimpaan negatiiviseen efektikokoon; Neliön koko kuvaa tutkimuksen painoarvoa stressorikategorian sisäisesti (suurempi = isompi painoarvo); Yhdistetyssä efektikoossa ”timantin” leveys kuvaa 95% luottamusväliä ja horisontaalinen viiva kuvaa 95% ennusteväliä; *g* = efektikoko (Hedgesin *g*); 95% CI = 95% luottamusväli efektikoon ympärillä; <sup>1</sup> = kontrolliryhmä; <sup>2</sup> = koeryhmä (1. stressorialtistuminen).

väli oli [-.19, .21]. ”Yllätys”-stressorikategorian sisäinen yhdistetty efektikoko ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p = .14$ ), stressorikategorian tutkimusten efektikokojen heterogeenisyyden tilastollinen testitulos oli marginaalinen ( $p = .054$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli keski-suuri ( $I^2 = 57.07\%$ , CI [-15.74, 84.08]). ”Yllätys”-stressorikategorian

yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.32, .56]$ . ”SF”-stressorikategorian sisäinen yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti marginaalinen ( $p = .051$ ), stressorikategorian tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli korkea ( $I^2 = 83.62$ , CI  $[74.31, 89.56]$ ). ”SF”-stressorikategorian yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.46, .78]$ . ”SF”-stressorikategorian stressorien tyypillä (3- tai 5-episodinen) ei havaittu moderoivaa vaikutusta efektikokoihin ( $p = .21$ ). 3-episodisten stressorien yhdistetty efektikoko ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p = .53$ ), kun taas 5-episodisten yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = .049$ ).

Syljenkeräysinstrumentin materiaalin ilmoittaneita tutkimuksia ( $k = 47$ ) tarkasteltaessa ei materiaalilla havaittu tilastollisesti merkitsevää moderoivaa vaikutusta yhdistettyyn efektikokoon ( $p = .66$ ). Puuvillasta valmistettuja syljenkeräysinstrumentteja käyttävien tutkimusten yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti marginaalinen ( $p = .07$ ), tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli suuri ( $I^2 = 79.54\%$ , CI  $[71.06, 85.54]$ ). ”Puuvilla”-alaryhmän yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.41, .61]$ . Synteettisestä materiaalista valmistettuja instrumentteja käyttävien tutkimusten yhdistetty efektikoko oli suurempi ja tilastollisesti merkitsevä ( $p = .002$ ), tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli suuri ( $I^2 = 79.11\%$ , CI  $[68.03, 86.35]$ ). ”Synteettinen”-alaryhmän yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.20, .46]$ .

Tutkimuksen suorittamisen ajankohdan ilmoittaneita tutkimuksia ( $k = 31$ ) tarkasteltaessa ei ajankohdalla havaittu tilastollisesti merkitsevää moderoivaa vaikutusta yhdistettyyn efektikokoon ( $p = .94$ ). Aamupäivällä (klo 8–12) suoritettujen tutkimusten yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = .04$ ), näiden tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli suuri ( $I^2 = 86.06\%$ , CI  $[79.81, 90.38]$ ). ”Aamupäivä”-alaryhmän yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.45, .75]$ . Iltaapäivällä (klo 12–18) suoritettujen tutkimusten yhdistetty efektikoko oli myös tilastollisesti merkitsevä ( $p = .008$ ), näiden tutkimusten efektikoot olivat heterogeenisiä ( $p < .001$ ) ja tutkimusten todellisen varianssin osuus alaryhmän kokonaisvariانسsista oli suuri ( $I^2 = 75.54\%$ , CI  $[55.90, 86.43]$ ). ”Iltaapäivä”-alaryhmän yhdistetyn efektikoon 95% ennusteväli oli  $[-.21, .52]$ . Kategoristen moderaattoreiden yhdistetyt efektikoot alaryhmittäin ja muut tunnusluvut on esitetty taulukossa 2.

Jatkuvista moderaattoreista iällä ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää moderoivaa vaikutusta efektikokoihin ( $p = .86$ ) (kuvio 5). Myöskään stressorikategorioittain sisäisesti tarkasteltaessa ei iällä ollut tilastollisesti merkitsevää moderoivaa vaikutusta ”erotilanne”- ( $p = .52$ ), ”turhautuminen”- ( $p = .57$ ), ”yllätys”- ( $p = .46$ ) eikä ”SF”-stressorikategorioiden efektikokoihin ( $p =$

.37). Stressorikategoriat erosivat kuitenkin iän suhteen siten, että ”erotilanne”-stressorikategorian aineisto koostui vanhemmista lapsista (keski-ikä, kk: 13.64), kun taas muut stressorikategoriat olivat iän suhteen enemmän toistensa kaltaisia (keski-ikä, kk: 6.61 [”turhautuminen”]; 7.59 [”yllätys”]; 5.13 [”SF”]). Totutteluvaiheen kestolla havaittiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen moderoiva vaikutus efektikokoihin ( $p = .01$ ), eli pidempi totutteluvaihe oli yhteydessä suurempaan kortisolireaktiivisuuteen (kuvio 6). Totutteluvaiheen kesto selitti 29% tutkimusten välisestä varianssista. Stressorikategorioittain sisäisesti tarkasteltaessa totutteluvaiheen kestolla oli tilastollisesti merkitsevä moderoiva vaikutus ”erotilanne”-stressorikategorian ( $p = .001$ ) ja ”yllätys”-stressorikategorian ( $p = .003$ ) efektikokoihin. Totutteluvaiheen kestolla oli marginaalinen moderoiva vaikutus ”turhautuminen”-stressorikategorian ( $p = .08$ ) ja ”SF”-stressorikategorian ( $p = .06$ ) efektikokoihin. Jatkuvien moderaattoreiden metaregression tunnusluvut on esitetty taulukossa 3.

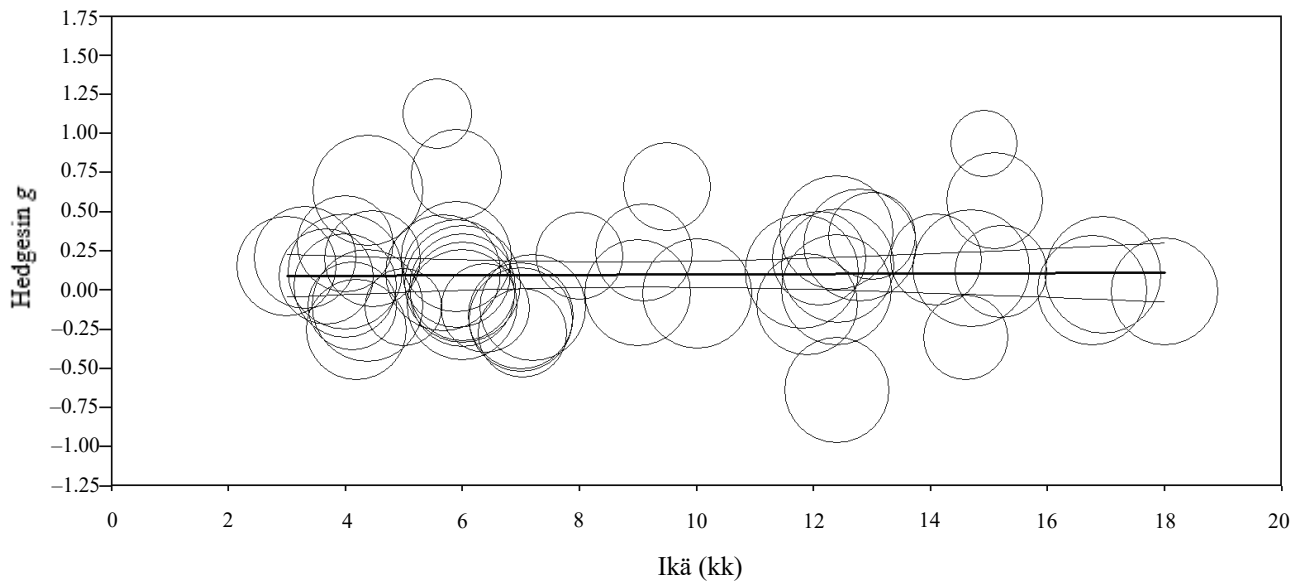
**TAULUKKO 2. Kategoriset moderaattorit**

	<i>k</i>	<i>N</i>	<i>g</i>	SE	95% CI	<i>T</i>	<i>Q-S</i>	<i>Q-V</i>
Stressorikategoria								5.32
Erotilanne	18	1744	.13*	.06	.02–.24	.22	100.63**	
Turhautuminen	11	1342	.01	.04	–.06–.08	.08	20.11*	
Yllätys	5	340	.12	.08	–.04–.28	.13	9.32	
SF	15	915	.16	.08	–.00–.32	.28	85.48**	1.55
3-ep	7	552	.06	.09	–.12–.23	.20	26.24**	
5-ep	8	363	.25*	.13	.00–.50	.33	42.72**	
Materiaali								.19
Puuvilla	28	1646	.10	.05	–.01–.21	.25	131.95**	
Synteettinen	19	2571	.13**	.04	.05–.21	.16	86.17**	
Ajankohta								.01
Aamupäivä	20	1431	.15*	.07	.01–.29	.29	136.31**	
Iltapäivä	11	1321	.16**	.06	.04–.27	.16	40.88**	

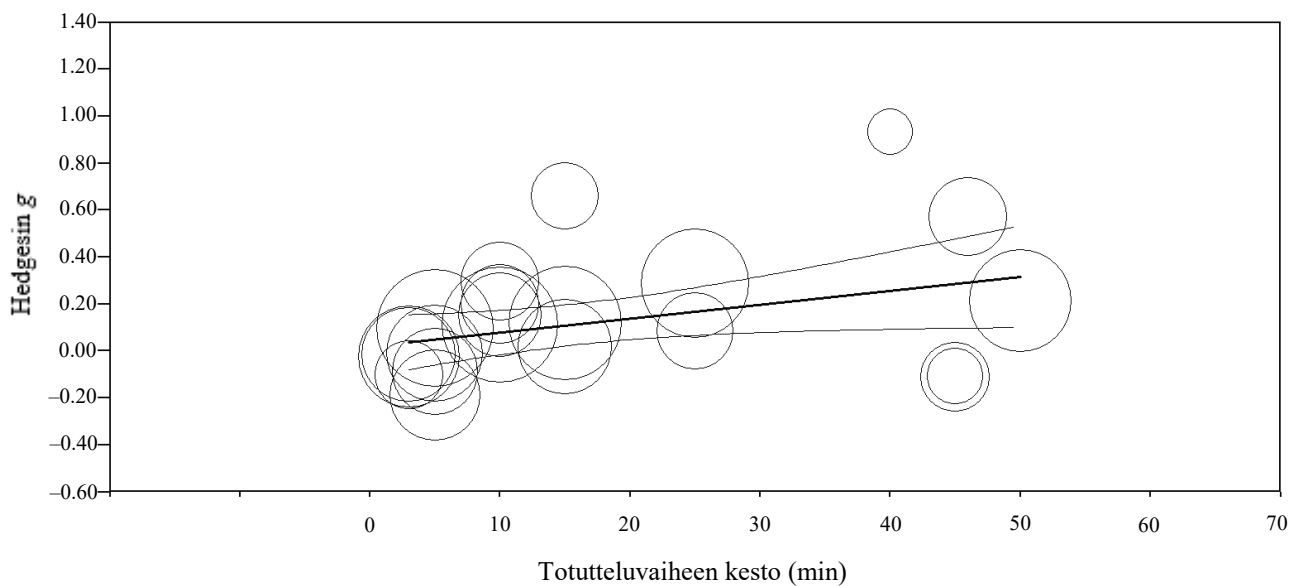
*k* = efektikokojen määrä; *N* = kokonaisotoskoko; *g* = efektikoko (Hedgesin *g*); SE = efektikoon keskivirhe; 95% CI = 95% luottamusväli efektikoon ympärillä; *T* = efektikokojen estimoitu todellinen keskihajonta; *Q-S* = alaryhmän sisäisen heterogeenisyyden testaus; *Q-V* = alaryhmien välisten erojen merkitsevyyden testaus; 3-ep = 3-episodinen SFP; 5-ep = 5-episodinen SFP.

\* $p < .05$ .

\*\* $p < .01$ .



KUVIO 5. Iän yhteys kortisolireaktiivisuuteen. Yksittäiset tutkimukset on kuvattu ympyröinä, joissa suurempi säde tarkoittaa suurempaa painoarvoa (tutkimuksen pienempää keskivirhettä). Regressiosuoran ympärillä sijaitsee 95% luottamusväli.



KUVIO 6. Totutteluvaiheen keston yhteys kortisolireaktiivisuuteen. Yksittäiset tutkimukset on kuvattu ympyröinä, joissa suurempi säde tarkoittaa suurempaa painoarvoa (tutkimuksen pienempää keskivirhettä). Regressiosuoran ympärillä sijaitsee 95% luottamusväli.

**TAULUKKO 3. Meta-regression tunnusluvut jatkuville moderaattoreille pääanalyyssissä ja erikseen stressorikategorioittain**

<b>Ikä (kk)</b>							
	<i>k</i>	<i>N</i>	<i>b</i>	SE	95% CI	<i>Q</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
Yhdistetty	49	4341	.00	.01	−.01–.02	.03	.00
Erotilanne	18	1744	−.02	.03	−.07–.03	.42	.00
Turhautuminen	11	1342	.01	.02	−.02–.04	.32	.00
Yllätys	5	340	.02	.02	−.03–.06	.55	.00
SF	15	915	−.06	.07	−.19–.07	.79	.00
<b>Totutteluvaiheen kesto (min)</b>							
	<i>k</i>	<i>N</i>	<i>b</i>	SE	95% CI	<i>Q</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
Yhdistetty	21	1770	.01	.00	.00–.01	6.15*	.29
Erotilanne	6	527	.02	.01	.01–.03	10.52**	.70
Turhautuminen	5	541	.01	.00	−.00–.01	2.99	.44
Yllätys	4	318	.01	.00	.00–.02	8.62**	1.00
SF	6	384	−.01	.00	−.02–.00	3.68	.00

*k* = efektikokojen määrä; *N* = kokonaisotoskoko; *b* = kulmakerroin; SE = kulmakertoimen keskihajonta; 95% CI = 95% luottamusväli kulmakertoimen ympärillä; *Q* = Kertoimen tilastollinen testaus (ero nollasta); *R*<sup>2</sup> = moderaattorin sisältämän mallin selittämän vaihtelun osuus tutkimusten välisen vaihtelun kokonaisuudesta.

\**p* < .05.

\*\**p* < .01.

## 4. POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää meta-analyysin keinoin, saavatko psykologiset stressorit aikaan 0–18 kuukauden ikäisillä vauvoilla kortisolitasojen muutoksia laboratoriossa suoritetuissa stressoriasetelmissa. Lisäksi haluttiin selvittää, onko stressorityypillä, tutkittavien iällä tai tutkimuskäytännöllä (syljenkeräysinstrumentin materiaali, tutkimuksen ajankohta, totutteluvaiheen kesto) moderoivaa vaikutusta efektikokoihin.

### 4.1. Vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuus psykologisissa stressoriasetelmissa

Pääanalyysin tulosten perusteella psykologiset stressorit saavat aikaan tilastollisesti merkitsevän, mutta suhteellisen pienen kortisolitasojen nousun. Suuruudeltaan tämä yhdistetty efektikoko ( $g = .10$ ) jää pienemmäksi kuin Cohenin (1988) pienen efektin raja-arvo ( $d = .20$ ). Tämä raja-arvo on kuitenkin vain suuntaa-antava, ja tästä syystä yhdistetyn efektikoon suuruutta olisi tärkeää pystyä vertaamaan kirjallisuudesta löytyviin efektikokoihin (Lakens, 2013). Aikuisilla laajan psykologisten stressorien vaikutusta tarkastelevan meta-analyysin tuloksena oli pienen ja keskisuuren välillä oleva yhdistetty efektikoko  $d = .31$  (Dickerson & Kemeny, 2004). Kirjallisuudesta ei kuitenkaan löydy vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuudesta vastaavanlaista laajaa meta-analyysiä sen enempää fysiologisten kuin psykologistenkaan stressorien osalta. Rajatumpi meta-analyysi *Still-face*-asetelman vaikutuksesta vauvojen kortisolireaktiivisuuteen tuotti tuloksena pienen yhdistetyn efektikoon  $d = .24$  (Provenzi, Giusti, & Montiroso, 2016). Tietoa psykologisten stressorien vaikuttavuudesta verrattuna fysiologisiin stressoreihin voidaan saada Gunnarin ym. (2009) ja Jansenin ym. (2010) katsauksista. Jansen ym. (2010) esimerkiksi havaitsivat lievästi kipua aiheuttavilla stressoreilla ja fysiologisilla tutkimuksilla olevan säännönmukaisesti tilastollisesti merkitseviä efektejä kortisolireaktiivisuuteen, kun taas psykologisilla stressoreilla vaikutus oli epävarmempi ja riippui iästä ja stressorityypistä. On kuitenkin huomioitava, että näiden katsausten tekoaikaan psykologisia stressoreita oli vauvoja tutkittaessa käytetty huomattavasti vähemmän kuin nykyisin.

Psykologisten stressorien vaikutuksen varmuutta tarkasteltaessa on olennaista huomioida yhdistetyn efektikoon lisäksi myös efektikokojen vaihtelu. Pääanalyysissä efektikokojen havaittiin olevan heterogeenisiä, eli tutkimusten välillä oli vaihtelua efektikokojen suuruudessa. Tämä vaihtelu oli suhteellisen suurta, joten luottamusvälin lisäksi oli perusteltua tarkastella yhdistetyn efektikoon ennusteväliä. Yhdistetyn efektikoon tarkkuutta kuvaava luottamusväli oli positiivinen eikä sisältänyt



nollaa, kun taas ennusteväli paljasti todellisten efektikokojen jakautuvan laajasti nollan ympärille. Efektikokojen todellisen varianssin määrä kokonaisvariانسsista oli suurta, ja tämä estimaatti vaikutti olevan luotettava sen luottamusväliä tarkasteltaessa. Nämä havainnot viittaavat siihen, että yleisesti psykologisten stressorien ei voida luotettavasti odottaa aiheuttavan kortisolitasojen nousua, vaikka yhdistetty efektikoko eroaakin tilastollisesti merkitsevästi nollasta. Koska efektikokojen välisen vaihtelun havaittiin olevan suurelta osin todellista eikä satunnaisvirheestä johtuvaa, oli tätä vaihtelua kuitenkin mahdollista pyrkiä selittämään moderaattoreiden avulla.

#### 4.2. Stressorityyppien väliset erot ja sisäiset analyysit

Vertailtaessa kaikkia stressorikategorioita keskenään, ei stressorikategorioiden välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa, eli stressorityypillä ei havaittu moderoivaa vaikutusta efektikokoihin. Tämä tulos on osittain ristiriidassa Gunnarin ym. (2009) ja Jansenin ym. (2010) katsausten kanssa, joissa ainoastaan tutkimuksissa, jotka käyttivät erotilannetta, havaittiin kortisolitasojen nousua. Vertailussa näihin aiempiin katsauksiin on kuitenkin huomioitava se, että meta-analyysillä pystytään tarkastelemaan paremmin esimerkiksi tutkimusten keskinäistä ja alaryhmien sisäistä varianssia. Stressorikategorioiden suuri sisäinen varianssi todennäköisesti vaikuttaa osaltaan siihen, etteivät stressorikategorioiden yhdistettyjen efektikokojen suuruuserot saavuta tilastollista merkitsevyyttä. Toinen olennainen huomio tulosten peilaamisessa Gunnarin ym. (2009) ja Jansenin ym. (2010) katsauksiin on se, että psykologisten stressorien käyttö vauvojen kortisolireaktiivisuustutkimuksissa on yleistynyt viimeisen vuosikymmenen aikana. Erityisesti *Still-face*-asetelman käyttö on lisääntynyt huomattavasti (Provenzi, Giusti, & Montiroso, 2016).

Stressorikategorioiden yhdistettyjä efektikokoja tarkasteltiin myös kategorioittain. Erotilannetta käyttävien psykologisten stressorien yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä, mutta suhteellisen pieni ( $g = .13$ ). Alaryhmän efektikokojen varianssi oli suurta, ja yhdistetyn efektikoon ennusteväli sijoittui laajasti nollan molemmin puolin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että erotilannetta käyttävät stressorit saavat aikaan kortisolitasojen nousua, mutta ennustevälin perusteella positiivista efektiä ei voida odottaa jokaisesta yksittäisestä tutkimuksesta. Tämä on linjassa Jansenin ym. (2010) systemaattisen katsauksen tulosten kanssa. Jansen ym. (2010) havaitsivat kortisolitasojen nousua suurimmassa osassa tutkimuksista (63%), jotka käyttivät erotilannetta stressorina. He huomauttivat kuitenkin, että tämä vaikutus ei ollut niin ennustettava kuin miedoilla fysiologisilla tai lievää kipua aiheuttavilla stressoreilla. Gunnarin ym. (2009) mukaan Ainsworthin ym. (1978) vierastilanne näyttää saavan aikaan kortisolitasojen nousua ensimmäisen ikävuoden jälkeen vain

silloin, jos vauva on hyvin pelokas ja vauvalla on lisäksi turvaton kiintymyssuhde vanhempaan. Vastaava kiintymyssuhteen laadun vaikutus vauvojen kortisolireaktiivisuuteen on havaittu myös myöhemmissä tutkimuksissa (esim. Atkinson ym., 2013; Bernard & Dozier, 2010; Luijk ym., 2010).

”Turhautuminen”-stressorikategorian yhdistetty efektikoko oli hyvin lähellä nollaa ( $g = .01$ ), mikä viittaa siihen, että turhautumista sisältävät stressorit eivät saa aikaan kortisolitasojen nousua. Tämä tulos on yhdenmukainen Gunnarin ym. (2009) ja Jansenin ym. (2010) katsausten kanssa, joissa vain pienessä osassa turhautumista sisältäviä tutkimuksia havaittiin kortisolireaktiivisuutta. ”Turhautuminen”-stressorikategorian efektikoot olivat heterogeenisiä  $Q$ -testauksen perustella, mutta todellisen varianssin osuuden luottamusvälin alaraja oli lähellä nollaa. Tämän stressorikategorian estimoitu todellinen keskihajonta oli suhteellisen pieni ja yhdistetyn efektikoon ennusteväli oli kapeampi verrattuna muihin stressorikategorioihin. Nämä havainnot yhdessä vahvistavat käsitystä siitä, että turhautumista käyttävät psykologiset stressorit eivät saa aikaan kortisolitasojen nousua vauvoilla. Katsauksessaan Gunnar ym. (2009) huomauttivat, että vaikka stressori näyttää aiheuttavan vauvalle stressiä, ei siitä voi päätellä, että kortisolitasoissa näkyisi muutosta. Turhautumista käyttävien stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta voikin liittyä se, että turhautuminen ei aiheuta vauvoilla HPA-järjestelmän aktivaatiota ainakaan yhtä voimakkaasti kuin vauvan ja vanhemman vuorovaikutukseen puuttuminen. Lisäksi ”turhautuminen”-stressorikategoriassa moni stressori on osa stressorisarjaa, joka on kehitetty muuhun tarkoitukseen kuin vauvojen kortisolireaktiivisuuden tutkimukseen. Tästä syystä stressorisarjaan kuuluvan turhautumista aiheuttavan stressorin vaikutus kortisolireaktiivisuuteen voi kumoutua sarjan muiden ärsykkeiden vaikutuksesta.

”Yllätys”-stressorikategorian yhdistetty efektikoko ( $g = .12$ ) ei ollut tilastollisesti merkitsevä ja stressorikategorian sisäisen efektikokojen heterogeenisyys oli marginaalista. Tässä kategoriassa oli vain 5 tutkimusta, ja tutkimusten stressorit olivat kaikki erilaisia keskenään. Ennustevälin perusteella todellisten efektikokojen odotetaan sijoittuvan laajasti nollan molemmille puolille. Näiden tulosten perusteella ”yllätys”-stressorikategorian stressorien ei voida sanoa aiheuttavan säännönmukaista kortisolitasojen nousua. Tätä stressorityyppiä käyttävien tutkimusten vähäisen määrän ja stressorien vaihtelevien toteutustapojen johdosta johtopäätösten tekemisessä on kuitenkin oltava varovainen.

”SF”-stressorikategorian yhdistetty efektikoko ( $g = .16$ ) oli muihin stressorikategorioihin verrattuna suurin, mutta tilastollisesti marginaalinen ( $p = .051$ ). ”SF”-stressorikategorian efektikoot olivat heterogeenisiä ja todelliset efektikoot jakautuivat ennustevälin mukaan laajasti nollan ympärille. Stressorikategorian efektikokojen todellisen varianssin osuus kokonaisvarianssista oli suuri. Tulos on osittain samansuuntainen Provenzin, Giustin ja Montirososon (2016) meta-analyysin tulosten kanssa, joissa *Still-face*-asetelmaa (3- tai 5-episodinen SFP) käyttävillä stressoreilla

havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhdistetty efektikoko ( $d = .24$ ), joka oli suurempi kuin tässä tutkimuksessa havaittu. Tähän yhdistetyn efektikoon suuruuseroon voi vaikuttaa se, että meta-analyyseissä efektikoon laskemiseen tarvittava stressorin jälkeinen kortisolimitauskohta valittiin eri periaatteella: Provenzi, Giusti ja Montiroso (2016) valitsivat sen stressorin jälkeisen mittauskohdan, missä kortisolitaso oli korkein, kun taas tässä meta-analyysissä valittiin aina se mittauskohta, joka oli 20–30 minuuttia stressorin huippukohdan jälkeen, jotta eri stressorikategorioiden tulokset olisivat mahdollisimman vertailukelpoisia. Lisäksi Provenzi, Giusti ja Montiroso (2016) sisällyttivät monia efektikokoja samoista tutkimuksista, kun taas tässä tutkimuksessa efektikokoja laskettiin vain yksi kustakin tutkimuksesta (pois lukien Montiroso, Tronick, Morandi, Ciceri, & Borgatti, 2013, josta laskettiin kahden erillisen ryhmän efektikoot).

Provenzi, Giusti ja Montiroso (2016) havaitsivat lisäksi tilastollisesti marginaalisen eron 3-episodisten ja 5-episodisten SF-stressorien välillä siten, että 5-episodisissa koeasetelmissa efektikoot olivat suurempia. Tässä meta-analyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa SFP-stressorityyppien välillä moderaattorianalyysissä, mutta 5-episodisten SFP-stressorien yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = .049$ ) ja 3-episodisten ei ollut ( $p = .53$ ). Tämän tutkimuksen tulosten perusteella ei voi siis päätellä suoraan, että eriepisodisten SFP-stressorien välillä on eroja, mutta nämä edellä mainitut havainnot tarjoavat kuitenkin varovaista tukea 5-episodisten SFP-stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolitasojen nousua.

#### **4.3. Iän vaikutus kortisolireaktiivisuuteen**

Tutkittavien iällä ei tässä tutkimuksessa havaittu moderoivaa vaikutusta efektikokoihin. Tämä tulos on samansuuntainen Gunnarin ym. (2009) ja Jansenin ym. (2010) katsausten tulosten kanssa psykologisten stressorien osalta. Esimerkiksi Jansenin ym. (2010) systemaattisen katsauksen tulokset viittasivat siihen, että vain miedoilla fysiologisilla ja lievää kipua aiheuttavilla stressoreilla havaitaan iän kasvaessa kortisolireaktiivisuuden heikkenemistä. Tutkijat eivät havainneet vastaavaa iän vaikutusta turhautumista, pelkoa tai yllättävyyttä käyttävissä stressoriasetelmissa. Toisaalta, koska tutkijat ylipäänsäkin havaitsivat vain harvoin näitä stressoreita käyttävissä tutkimuksissa kortisolireaktiivisuutta, iän vaikutuksesta ei näiden stressorityyppien tapauksissa voinut tehdä selkeitä johtopäätöksiä. Erotilannetta käyttävissä stressoriasetelmissa iän vaikutus oli Jansenin ym. (2010) mukaan epäselvä muun muassa heidän katsaukseensa sisällytettyjen tutkimusten vähäisen määrän vuoksi.

On kuitenkin huomioitava se, että tutkimuksissa kohdistetaan eri-ikäisiin vauvoihin eri stressorityyppejä vauvojen ensimmäisen puolentoista ikävuoden aikana. Vain miedot fysiologiset ja lievää kipua aiheuttavat stressorit, kuten rokotukset tai verinäytteet, ovat käytössä yleisimmin 0–3 kuukauden ikäisillä vauvoilla (Jansen ym., 2010). Tämän jälkeen fysiologisten stressorien lisäksi käytetään usein ”turhautuminen”- ja ”SF”-kategorian stressoreita alle vuoden ikäisten lasten tutkimuksissa. Noin 10 kuukauden iästä eteenpäin vauvoilla on käytetty psykologisista stressoreista vain ”erotilanne”-stressorikategorian stressoreita. Fysiologisten stressorien vähäisyys voi selittää varsinkin sitä, miksi neljännen ikäkuukauden jälkeen kortisolireaktiivisuuden on havaittu heikkenevän (Gunnar ym., 2009).

Tämän meta-analyysin tulokset eivät ole ensisilmäyksellä linjassa HPA-järjestelmän hyporesponsiivisen vaiheen tai sosiaalisen puskurivaikutuksen olemassaolon kanssa lapsen ensimmäisen puolentoista ikävuoden aikana. Vähäisiä viitteitä sosiaalisen puskurivaikutuksen läsnäolosta ensimmäisen ikävuoden alkupuolella on saatu tutkimuksista, jotka käyttävät lievää kipua tai mietoja fysiologisia stressoreita, kuten rokotusta (esim. Gunnar, Brodersen, Krueger, ym., 1996) tai kylvetystä (esim. Albers, Riksen-Walraven, Sweep, & de Weerth, 2008). Näitä stressorityyppejä ei tässä tutkimuksessa tarkasteltu. Sosiaalinen puskurivaikutus ei tämän tutkimuksen tulosten perusteella ole yhteydessä psykologisten stressorien aiheuttamaan kortisolireaktiivisuuteen. Sosiaalisen puskurivaikutuksen kortisolireaktiivisuutta vaimentavan vaikutuksen ajatellaan kehittyvän viimeistään ensimmäisen ikävuoden lopulla (Hostinar ym., 2014), minkä perusteella iällä olisi voinut odottaa olevan moderoiva vaikutus kortisolireaktiivisuuteen. On kuitenkin mahdollista, että koska eri stressorityyppejä käytetään eri-ikäisten lasten kanssa, jää kortisolireaktiivisuuden vaimeneminen havaitsematta stressorityyppien erojen johdosta. Lisäksi tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu kiintymyssuhteen laadun tai vanhemman sensitiivisyyden tai responsiivisuuden moderoivaa vaikutusta stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta. Tämän meta-analyysin tuloksista ei siis voida päätellä, että sosiaalisilla tekijöillä ei olisi ensimmäisen ikävuoden alkupuolella vaikutusta lapsen käyttäytymiseen, tunteiden säätelyyn, sekä myöhempään kiintymyssuhteen tai HPA-järjestelmän kehittymiseen.

#### **4.4. Tutkimuskäytäntöjen moderoivat vaikutukset kortisolireaktiivisuuteen**

Syljenkeräysinstrumentin materiaalilla ei havaittu moderoivaa vaikutusta efekतिकokoihin pääanalyysissä, eikä myöskään stressorikategorioittain tarkasteltuna. Alaryhmiä erikseen tarkasteltaessa havaittiin, että synteettisiä syljenkeräysinstrumentteja käyttävien tutkimusten

yhdistetty efektikoko oli tilastollisesti merkitsevä, toisin kuin puuvillaa käyttävien tutkimusten yhdistetty efektikoko. Alaryhmien luottamus- ja ennustevälejä tarkasteltaessa havaittiin myös viitteitä siitä, että ”synteettinen”-alaryhmän efektikokojen vaihtelu on ”puuvilla”-alaryhmän efektikokojen vaihtelua pienempää.

On huomioitava, että puuvillapohjaisia syljenkeräysinstrumentteja käytettäessä mahdollista kortisolitasojen yksittäisten mittauspisteiden välistä variaatiota (Kudielka ym., 2012) ei tässä tutkimuksessa pystytty adekvaatisti tarkastelemaan. Tämä johtuu siitä, että mahdollinen puuvillan kortisolin määrää vähentävä vaikutus voi ilmetä joko ensimmäisessä, toisessa, molemmissa tai ei kummassakaan mittauspisteessä. Tässä tutkimuksessa ei myöskään vertailtu tutkimusten välisiä kortisolitasoja vaan kortisolireaktiivisuutta. Siitä huolimatta, että tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja syljenkeräysinstrumenttien välillä, on esimerkiksi Kudielkan ym. (2012) tutkimuksen tulosten perusteella ja synteettisten instrumenttien saatavuuden parannuttua suositeltavaa käyttää synteettisiä syljenkeräysinstrumentteja puuvillasta tehtyjen asemesta. Myös pyrkimys tutkimuskäytäntöjen yhtenäistämiseen tukee tätä suositusta. Kuluneen vuosikymmenen aikana tutkimuksissa onkin siirrytty enenevissä määrin käyttämään synteettisiä syljenkeräysinstrumentteja.

Tutkimuksen suorittamisen ajankohdalla ei havaittu moderoivaa vaikutusta efektikokoihin pääanalyysissä, eikä myöskään stressorikategorioittain tarkasteltuna. Vaikka aikuisilla on psykologisissa stressoriasetelmissa havaittu aamu- ja iltapäivän välillä selviä eroja kortisolireaktiivisuudessa stressoreihin (Dickerson & Kemeny, 2004), voidaan tämän tutkimuksen tulosta pitää osittain yhdenmukaisena vauvojen sirkadiaanisen rytmin kehittymistä tarkastelevien tutkimusten kanssa (Gunnar & Donzell, 2002). Tutkimuksissa ei ole havaittu neljanteen ikävuoteen asti tilastollisesti merkitseviä eroja aamun ja iltapäivän kortisolimittauksia vertailtaessa. On kuitenkin huomioitava, että tässä tutkimuksessa ei vertailtu kortisolitasoja aamun ja iltapäivän välillä, vaan tutkittavien kortisolireaktiivisuutta. Tähän meta-analyysiin sisällytetyt kortisolimittauskohdat olivat tästä syystä suhteellisen lähellä toisiaan (kortisolin perustason ja stressorin jälkeisen tason mittausten välillä oli 17–56 minuuttia).

Totutteluvaiheen kestolla havaittiin moderoiva vaikutus efektikokoihin. Vaikutuksen suunta oli positiivinen tarkoittaen sitä, että mitä pidempi totutteluvaihe oli kestoltaan ennen stressorin esittämistä, sitä suurempi kortisolitasojen nousu tutkimuksessa havaittiin. Totutteluvaiheen kesto selittää noin kolmasosan niiden tutkimusten efektikokojen välisestä varianssista, joissa totutteluvaiheen kesto on ilmoitettu. Tätä selitystasetta voidaan pitää huomattavana, mutta sen luotettavuutta arvioitaessa pitää huomioida, että totutteluvaiheen keston ilmoitti vain 21 tutkimusta. Tutkijat ovat arvioineet metaregression simulaatiotutkimuksen tulosten perusteella, että alle 40

efektikoon malleissa selityksasteen tulkinnassa on syytä olla varovainen (López-López, Marín-Martínez, Sánchez-Meca, Van den Noortgate, & Viechtbauer, 2014). Lisäksi totutteluvaiheiden sisällöissä oli eroja varsinkin pidempiä totutteluvaiheita käyttävissä tutkimuksissa. Esimerkiksi yhdessä tutkimuksessa totutteluvaihe ennen ensimmäistä kortisolimitausta sisälsi vauvan kognitiivisen kehityksen arviointia ja leikkiä vanhemman kanssa (van Bakel & Riksen-Walraven, 2004), kun taas toisessa leikin lisäksi vauva oli mukana vanhemman haastattelussa (Hibel, Trumbell, Valentino, & Bühler-Wassmann, 2018). Näistä seikoista huolimatta totutteluvaiheen keston moderoivan vaikutuksen havaitseminen voidaan nähdä yhteneväiseksi Zmyj'n ym. (2017) tulosten kanssa, joissa totutteluvaiheen keston pidentyessä vauvojen kortisolitasot laskivat verrattuna laboratorioon saavuttaessa mitattuihin tasoihin. Zmyj'n ym. (2017) havaitsema vaikutus voi näkyä tämän tutkimuksen tuloksissa kestoiltaan pidempiä totutteluvaihteita käyttävien tutkimusten suurempina efektikokoina: kestoiltaan pidempi totutteluvaihe laskee kortisolin perustaso, minkä johdosta perustason ero stressorin jälkeiseen kortisolitasoon on suurempi.

Stressorikategorioita sisäisesti tarkasteltaessa havaitaan totutteluvaiheen kestolla tilastollisesti merkitsevä moderoiva vaikutus ”erotilanne”- ja ”yllätys”-stressorikategorioissa. ”Turhautuminen”- ja ”SF”-stressorikategorioissa vaikutus on marginaalinen. Stressorikategorioita sisäisesti tarkastellessa havaittiin totutteluvaiheen keston selityksasteiden olevan suuria kaikissa paitsi ”SF”-stressorikategoriassa. Määrältään vähälukuisten efektikokojen johdosta totutteluvaiheen keston selityksasteesta ei kuitenkaan voi stressorikategorioiden sisällä tehdä kovin vahvoja johtopäätöksiä.

Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siis totutteluvaiheen keston vaikuttavan kortisolireaktiivisuuteen siten, että pidempi totutteluvaiheen kesto on yhteydessä suurempaan kortisolireaktiivisuuteen. Tämän vaikutuksen varmistamiseen tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia. Keston lisäksi olisi mielenkiintoista tarkastella esimerkiksi totutteluvaiheen sisällön vaikutusta. Näistä avoinna olevista kysymyksistä huolimatta on kuitenkin helppo allekirjoittaa Zmyj'n ym. (2017) vahva suositus totutteluvaiheen keston dokumentoinnista ja pidennetyn totutteluvaiheen soveltamisesta aina silloin kun se on mahdollista.

#### **4.5. Sukupuolen ja etnisen taustan vaikutuksen tutkimisen haasteita meta-analyysissä**

Tässä tutkimuksessa olisi haluttu tarkastella sukupuolen vaikutusta vauvojen kortisolireaktiivisuuteen, koska aikaisemmat tulokset ovat olleet ristiriitaisia (Davis & Emory, 1995; Kirschbaum ym., 1992; Tout ym., 1998). Aikuisilla sukupuolihormonien määrällä on havaittu olevan vaikutusta stressibiologiaan (Juster ym., 2016). Sukupuolen moderoivan vaikutuksen tarkastelu ei

kuitenkaan tässä tutkimuksessa ollut mahdollista, sillä tutkimuksista saatiin kerättyä vain otoksen sukupuolijakauma, eikä esimerkiksi sukupuolten välisiä kortisolireaktiivisuuden eroja. Meta-analyysiin sisällytettyjen tutkimusten teksteistä saatiin kuitenkin viitteitä sukupuolen vaikutuksesta vauvojen kortisolireaktiivisuuteen. Sukupuolieroja oli tarkasteltu noin puolessa meta-analyysiin sisällytetyistä tutkimuksista ( $k = 27$ ), joista vain pienessä osassa (15%) havaittiin kortisolireaktiivisuudessa eroja sukupuolten välillä. Tämä viittaa siihen, että sukupuolen moderoiva vaikutus kortisolireaktiivisuuteen on terveillä vauvoilla vähäinen psykologisissa stressoriasetelmissa.

Sukupuolen lisäksi etnisen taustan moderoivan vaikutuksen tarkastelu ei ollut mahdollista tässä meta-analyysissä, koska suurimmasta osasta tutkimuksia saatiin kerättyä vain otoksen valko- tai tummaihoisten osuus. Kiinnostusta etnisen taustan vaikutusten tarkastelulle on lisännyt tuore tutkimus, jossa löydettiin viitteitä etnisen taustan vaikutuksesta kortisolireaktiivisuuteen 12 kuukauden ikäisillä vauvoilla (Dismukes ym., 2018). Eri etnisen taustan omaavilla aikuisilla on havaittu eroja kortisolireaktiivisuudessa psykologisiin stressoreihin (esim. Chong ym., 2008; Wilcox ym., 2005). Aikuisilla on tutkittu myös rasisen syrjinnän vaikutuksia kortisolireaktiivisuuteen (esim. Wagner, Lampert, Tennen, & Feinn, 2015), ja lisäksi koetun syrjinnän on havaittu aikuisilla vaikuttavan negatiivisesti fyysiseen ja psyykkiseen terveyteen (Pascoe & Smart Richman, 2009). Etnisen taustan on myös havaittu vaikuttavan terveyteen, kun sosioekonominen asema kontrolloidaan (Williams, Priest, & Anderson, 2016). Näiden havaintojen perusteella on mahdollista, että etninen tausta vaikuttaa vauvojen kortisolireaktiivisuuteen niin vanhempien terveyden ja stressin epigeneettisten vaikutusten (Oberlander, Weinberg, ym., 2008), lapsuuden kasvuympäristön, kuin myös sosioekonomisen aseman kautta. Näiden moninaisten vaikutuspolkujen tarkastelu ei ole helppoa, mutta Dismukesin ym. (2018) tutkimuksen ja aikuisilla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella etnisen taustan mahdollista vaikutusta lasten kortisolireaktiivisuuteen olisi perusteltua pyrkiä selvittämään.

Sukupuolen ja etnisen taustan vaikutuksen tarkastelu vaatisi joko mahdollisuutta päästä käsiksi tutkimusten raakadataan tai ryhmien välisten erojen tarkempaa raportointia tutkimuksissa. Tulevaisuudessa raakadatan lisääntyvä avoin saatavuus mahdollistaa otosten ominaisuuksien vaikutusten tarkemman tutkimisen.

#### **4.6. Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset**

Tässä tutkimuksessa saavutettiin kattava kuva psykologisten stressorien vaikutuksesta pienten vauvojen kortisolireaktiivisuuteen laboratorioasetelmissa. Meta-analyysiin sisällytettyjen

tutkimusten määrä oli suhteellisen suuri ja siten moderaattorianalyysit, kuten stressorityyppien vertailu, oli mahdollista suorittaa. Sisällytettyjen tutkimusten suuri määrä vaikutti myös osaltaan siihen, että viitteitä meta-analyyseissä usein kohdattavasta julkaisuvinoumasta ei havaittu. Tämän meta-analyysin yhtenä haasteena oli havaittu efektikokojen huomattava heterogeenisyys. Heterogeenisyys kuitenkin huomioitiin ja sitä tarkasteltiin perusteellisesti, mitä voidaan pitää tämän tutkimuksen vahvuutena.

Tässä tutkimuksessa oli myös tiettyjä rajoituksia. Osassa tutkimuksista ei ilmoitettu kaikkia kortisolitasoihin liittyviä tunnuslukuja, minkä takia efektikokoja jouduttiin laskemaan muilla kaavoilla kuin ensisijaisella laskukaavalla. Osassa tutkimuksista raportoitiin vain logaritmisesti muunnetut kortisolitasojen keskiarvot, ja tästä syystä analyysissä oli sisällytettynä niin muunnetuista keskiarvoista kuin raakadatan keskiarvoista laskettuja efektikokoja. Lisäksi kaikkia olennaisia tietoja tutkimuskäytäntöjen ja otoksen ominaisuuksien osalta ei ollut saatavilla osassa tutkimuksista. Tämä raportoinnin niukkuus vaikeutti siten myös moderaattorianalyysien tulosten tulkitsemista. Kortisolitasoja tarkastelevissa tutkimuksissa olisi tästä syystä toivottavaa, että olennaiset tunnusluvut, kuten keskiarvot, korrelaatiot ja näiden erot otosten olennaisissa ryhmissä raportoitaisiin ilman muunnoksia. Datan lisääntyvä avoin saatavuus tulee mahdollistamaan näihin haasteisiin vastaamisen ja helpottamaan IPD-meta-analyysien (*individual participant data meta-analysis*; Riley, Lambert, Abo-Zaid, 2010) tekemistä.

#### **4.7. Tutkimuksen teoreettinen ja käytännöllinen anti sekä jatkotutkimuskohteet**

Tämä tutkimus on ensimmäinen vauvojen kortisolireaktiivisuutta tarkasteleva meta-analyysi, jossa tutkittiin laajasti erilaisten psykologisten stressorien vaikutusta. Tämä tutkimus valottaa ensimmäisen puolentoista ikävuoden aikaista kortisolireaktiivisuuden kehittymistä iän vaikutusta tarkastelemalla. Tämän meta-analyysin pohjalta pystytään arvioimaan psykologisten stressorien vaikuttavuutta kortisolireaktiivisuuden tutkimuksissa yleisellä tasolla, sekä eri stressorityyppien välillä. Tutkimuksen tulokset nostavat esille huomattavaa varianssia kortisolireaktiivisuudessa psykologisia stressoreita käytettäessä. Tätä tietoa voidaan hyödyntää esimerkiksi metodi- ja tutkimuskäytänteiden kehittämisessä sekä tulevien, psykologisia stressoreita käyttävien primääritutkimusten tulosten arvioinnissa. Tämä tutkimus tarjoaa myös lisätietoa kortisolireaktiivisuuteen vaikuttavista moderoivista tekijöistä.

Tämän tutkimuksen tuloksena havaitsematta jäänyt iän moderoiva vaikutus efektikokoihin ei tue HPA-järjestelmän hyporesponsiivisen vaiheen tai sosiaalisen puskurivaikutuksen olemassaoloa



ensimmäisen puolentoista ikävuoden aikana. Tutkimuksessa käsitellään kuitenkin mahdollisia muita syitä tälle iän vaikutuksen havaitsematta jäämiselle ja siten pitää olla varovainen vahvojen johtopäätösten vetämisessä kortisolireaktiivisuuden vaimentumisesta tämän tutkimuksen tulosten perusteella. Havaittu efektikokojen suuri varianssi painottaa kortisolireaktiivisuuteen liittyvien sosiaalisten tekijöiden löytämisen tärkeyttä.

Sosiaalisten tekijöiden lisäksi jo aiemmin mainittu etnisen taustan vaikutus on mielenkiintoinen, joskin haastava tutkimussuunta lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksessa. Yleisesti ottaen vaihtelua selittävien moderaattoreiden löytäminen on tärkeää, koska stressorien tilastollinen ja erityisesti kliininen luotettavuus kortisolireaktiivisuuden aikaansaamisessa olisi syytä saavuttaa ennen kuin stressoreilla pystytään vertailemaan riskiryhmiä ja tekemään ennusteita. Yksittäisiä stressoreita ja stressorityyppejä olisi mielenkiintoista tutkia tarkemmin tiettyihin stressoreihin kohdistetuilla moderaattorivalinnoilla, kuten Provenzi, Giusti ja Montirosso (2016) tekivät SFP-stressorin suhteen. Esimerkiksi vierastilannetta käyttävissä stressoriasetelmissa voisi sosiaalisten tekijöiden ja sosiaalisen puskurivaikutuksen yhteyttä kortisolireaktiivisuuteen tutkia spesifimmin.

#### **4.8. Yhteenveto**

Tämän meta-analyysin tulosten perusteella psykologiset stressorit saavat aikaan pienen kortisolitasojen nousun 0–18 kuukauden ikäisillä vauvoilla kontrolloiduissa laboratorio-olosuhteissa. Näiden efektien havaittiin olevan kuitenkin heterogeenisiä ja niiden vaihtelun olevan suurta. Psykologisten stressorien kykyä aiheuttaa nousua vauvojen ja pienten lasten kortisolitasoihin ei siis voi tämän tutkimuksen tuloksista luotettavasti päätellä. Stressorityypillä ei havaittu moderoivaa vaikutusta kortisolireaktiivisuuteen. Tästä huolimatta tämän tutkimuksen tulokset tarjoavat varovaista tukea erotilannetta käyttävien stressorien ja 5-episodisen *Still-face*-stressorin käytettävyydelle vauvojen ja pienten lasten kortisolireaktiivisuustutkimuksissa, painottaen kuitenkin efektien suhteellista pienuutta ja varianssin suurta määrää. Tarve varianssia selittävien tekijöiden löytämiselle on huomattava, joskin esimerkiksi sosiaalisten tekijöiden vaikutuksesta tiedetään nykyisin paljon (Gunnar, 2017). Tähän tutkimukseen valituista moderaattoreista ainoastaan totutteluvaiheen kestolla havaittiin positiivinen moderoiva vaikutus efektikokoihin, eli pidempi totutteluvaiheen kesto oli yhteydessä suurempaan kortisolireaktiivisuuteen. Tämän perusteella on helppo allekirjoittaa Gunnarin ym. (2009) ja Zmyj'n ym. (2017) suositus totutteluvaiheen keston tarkemmasta huomioimisesta vauvojen kortisolireaktiivisuutta tutkittaessa.

Tekijät, jotka vaikuttavat psykologisten stressorien kykyyn aiheuttaa kortisolireaktiivisuutta, ovat vielä osittain hämärän peitossa. Esimerkiksi *Still-face*-asetelman lisääntynyt käyttö vauvojen kortisolireaktiivisuustutkimuksissa ja kasvanut ymmärrys sosiaalisen puskurivaikutuksen yhteydestä stressijärjestelmien kehittymiseen herättävät kuitenkin luottamusta, että tulevaisuudessa pystytään kehittämään nykyistä validimpia stressoreita pienten lasten kortisolireaktiivisuuden tutkimiseen.

## 5. LÄHDELUETTELO

(Meta-analyysiin sisällytetyt tutkimukset on merkitty asteriskilla)

- Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. C., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Oxford, England: Erlbaum.
- Albers, E. M., Riksen-Walraven, J. M., Sweep, F. C., & Weerth, C. D. (2008). Maternal behavior predicts infant cortisol recovery from a mild everyday stressor. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(1), 97–103. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01818.x
- Anders, T. F. (1982). Biological rhythms in development. *Psychosomatic Medicine*, 44(1), 61–72. doi:10.1097/00006842-198203000-00008
- \*Atkinson, L., Gonzalez, A., Kashy, D. A., Santo Basile, V., Masellis, M., Pereira, J., ... Levitan, R. (2013). Maternal sensitivity and infant and mother adrenocortical function across challenges. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2943–2951. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.08.001
- \*Azar, R., Paquette, D., Zoccolillo, M., Baltzer, F., & Tremblay, R. E. (2007). The association of major depression, conduct disorder, and maternal overcontrol with a failure to show a cortisol buffered response in 4-month-old infants of teenage mothers. *Biological Psychiatry*, 62(6), 573–579. doi:10.1016/j.biopsych.2006.11.009
- \*Beijers, R., Riksen-Walraven, M., Sebesta, K., & de Weerth, C. (2017). Differential associations between behavioral and cortisol responses to a stressor in securely versus insecurely attached infants. *Behavioural Brain Research*, 325, 147–155. doi:10.1016/j.bbr.2016.10.008
- Benarroch, E. E. (2009). The locus ceruleus norepinephrine system: Functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 73(20), 1699–1704. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c2937c
- Bennett, G. G., Merritt, M. M., & Wolin, K. Y. (2004). Ethnicity, education, and the cortisol response to awakening: A preliminary investigation. *Ethnicity and Health*, 9(4), 337–347. doi:10.1080/1355785042000285366
- \*Bernard, K., & Dozier, M. (2010). Examining infants' cortisol responses to laboratory tasks among children varying in attachment disorganization: Stress reactivity or return to baseline? *Developmental Psychology*, 46(6), 1771–1778. doi:10.1037/a0020660
- \*Bernard, N. K., Kashy, D. A., Levendosky, A. A., Bogat, G. A., & Lonstein, J. S. (2017). Do different data analytic approaches generate discrepant findings when measuring mother-infant HPA axis attunement? *Developmental Psychobiology*, 59(2), 174–184. doi:10.1002/dev.21474

- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. doi:10.1002/9780470743386
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2013). *Comprehensive Meta-Analysis (Versio 3.0)* [Tietokoneohjelma]. Englewood, NJ: Biostat.
- \*Bosquet Enlow, M., King, L., Schreier, H. M. C., Howard, J. M., Rosenfield, D., Ritz, T., & Wright, R. J. (2014). Maternal sensitivity and infant autonomic and endocrine stress responses. *Early Human Development*, 90(7), 377–385.  
doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.04.007
- Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 307–317. doi:10.1016/s0306-4530(00)00058-5
- Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3106–3114. doi:10.1210/jc.2004-1056
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59(4), 419–426.  
doi:10.1097/00006842-199707000-00012
- Cannon, W. B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology*, 33(2), 356–372.  
doi:10.1152/ajplegacy.1914.33.2.356
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York, NY: W.W. Norton & Co.
- Chong, R. Y., Uhart, M., McCaul, M. E., Johnson, E., & Wand, G. S. (2008). Whites have a more robust hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a psychological stressor than blacks. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2), 246–254. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.10.014
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, 267(9), 1244–1252.  
doi:10.1001/jama.1992.03480090092034
- Clauw, D. J., & Chrousos, G. P. (1997). Chronic pain and fatigue syndromes: Overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*, 4(3), 134–153. doi:10.1159/000097332
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. painos). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Cohen, S., Schwartz, J. E., Epel, E., Kirschbaum, C., Sidney, S., & Seeman, T. (2006). Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), 41–50. doi:10.1097/01.psy.0000195967.51768.ea
- \*Conradt, E., Fei, M., LaGasse, L., Tronick, E., Guerin, D., Gorman, D., ... Lester, B. M. (2015). Prenatal predictors of infant self-regulation: the contributions of placental DNA methylation of NR3C1 and neuroendocrine activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 130. doi:10.3389/fnbeh.2015.00130
- Crowther, J. R. (2009). *Methods in molecular biology, the ELISA guidebook, vol. 516*. New York, NY: Humana Press.
- Cumming, G. (2012). *Understanding the new statistics: Effect sizes, confidence intervals, and meta-analysis*. New York, NY: Routledge.
- Davis, M., & Emory, E. (1995). Sex differences in neonatal stress reactivity. *Child Development*, 66(1), 14–27. doi:10.1111/j.1467-8624.1995.tb00852.x
- DeCaro, J. A. (2008). Methodological considerations in the use of salivary  $\alpha$ -amylase as a stress marker in field research. *American Journal of Human Biology*, 20(5), 617–619. doi:10.1002/ajhb.20795
- de Weerth, C., Zijl, R. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*, 73(1–2), 39–52. doi:10.1016/S0378-3782(03)00074-4
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- \*DiCorcia, J. A., Snidman, N. C., & Tronick E. (2018). Here today, gone tomorrow? Changes in 4-month-olds' physiologic and behavioral responses do not indicate memory for a social stressor. *Frontiers in Psychology*, 9, 128. doi:10.3389/fpsyg.2018.00128
- \*Diego, M. A., Field, T., Jones, N. A., Hernandez-Reif, M., Cullen, C., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2004). EEG responses to mock facial expressions by infants of depressed mothers. *Infant Behavior and Development*, 27(2), 150–162. doi:10.1016/j.infbeh.2003.10.001
- \*Dismukes, A., Shirtcliff, E., Jones, C., Zeanah, C., Theall, K., & Drury, S. (2018). The development of the cortisol response to dyadic stressors in Black and White infants. *Development and Psychopathology*, 30(5), 1995–2008. doi:10.1017/S0954579418001232
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315, 629–634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629

- \*Eiden, R. D., Molnar, D. S., Granger, D. A., Colder, C. R., Schuetze, P., & Huestis, M. A. (2015). Prenatal tobacco exposure and infant stress reactivity: Role of child sex and maternal behavior. *Developmental Psychobiology*, 57(2), 212–225. doi:10.1002/dev.21284
- \*Eiden, R. D., Veira, Y., & Granger, D. A. (2009). Prenatal cocaine exposure and infant cortisol reactivity. *Child Development*, 80(2), 528–543. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01277.x
- El-Farhan, N., Rees, D. A., & Evans, C. (2017). Measuring cortisol in serum, urine and saliva – Are our assays good enough? *Annals of Clinical Biochemistry*, 54(3), 308–322. doi:10.1177/0004563216687335
- \*Erickson, S. J., MacLean, P., Qualls, C., & Lowe, J. R. (2013). Differential associations between infant affective and cortisol responses during the Still Face paradigm among infants born very low birth weight versus full-term. *Infant Behavior and Development*, 36(3), 359–368. doi:10.1016/j.infbeh.2013.03.001
- \*Feldman, R., Singer, M., & Zagoory, O. (2010). Touch attenuates infants' physiological reactivity to stress. *Developmental Science*, 13(2), 271–278. doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00890.x
- Field, A. P., & Gillett, R. (2010). How to do a meta-analysis. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 63(3), 665–694. doi:10.1348/000711010X502733
- Forest, M. G., Cathiard, A. M., & Bertrand, J. A. (1973). Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children: Use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 36(6), 1132–1142. doi:10.1210/jcem-36-6-1132
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010–1016. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.006
- \*Frigerio, A., Ceppi, E., Rusconi, M., Giorda, R., Raggi, M. E., & Fearon, P. (2009). The role played by the interaction between genetic factors and attachment in the stress response in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(12), 1513–1522. doi:10.1111/j.1469-1610.2009.02126.x
- \*Goldberg, S., Levitan, R., Leung, E., Masellis, M., Basile, V. S., Nemeroff, C. B., & Atkinson, L. (2003). Cortisol concentrations in 12- to 18-month-old infants: Stability over time, location, and stressor. *Biological Psychiatry*, 54(7), 719–726. doi:10.1016/S0006-3223(03)00010-6
- Goldsmith, H. H., & Rothbart, M. K. (1996). *The Laboratory Temperament Assessment Battery (Lab-TAB): Prelocomotor version*. Madison, WI: University of Wisconsin.
- Goldsmith, H. H., & Rothbart, M. K. (1999). *The Laboratory Temperament Assessment Battery (Lab-TAB): Locomotor version*. Madison, WI: University of Wisconsin.

- Granger, D. A., Hibel, L. C., Fortunato, C. K., & Kapelewski, C. H. (2009). Medication effects on salivary cortisol: Tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1437–1448. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.06.017
- \*Grant, K., McMahon, C., Austin, M., Reilly, N., Leader, L., & Ali, S. (2009). Maternal prenatal anxiety, postnatal caregiving and infants' cortisol responses to the still-face procedure. *Developmental Psychobiology*, 51(8), 625–637. doi:10.1002/dev.20397
- \*Grunau, R. E., Weinberg, J., & Whitfield, M. F. (2004). Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*, 114(1), 77–84. doi:10.1542/peds.114.1.e77
- Gunnar, M. R. (2017). Social buffering of stress in development: A career perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 12(3), 355–373. doi:10.1177/1745691616680612
- Gunnar, M. R., Brodersen, L., Krueger, K., & Rigatuso, J. (1996). Dampening of adrenocortical responses during infancy: Normative changes and individual differences. *Child Development*, 67(3), 877–889. doi:10.1111/j.1467-8624.1996.tb01770.x
- Gunnar, M. R., Brodersen, L., Nachmias, M., Buss, K., & Rigatuso, J. (1996). Stress reactivity and attachment security. *Developmental Psychobiology*, 29(3), 191–204. doi:10.1002/(sici)1098-2302(199604)29:3<191::aid-dev1>3.0.co;2-m
- Gunnar, M. R., & Cheatham, C. L. (2003). Brain and behavior interface: Stress and the developing brain. *Infant Mental Health Journal*, 24(3), 195–211. doi:10.1002/imhj.10052
- Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1), 199–220. doi:10.1016/S0306-4530(01)00045-2
- \*Gunnar, M. R., Larson, M. C., Hertsgaard, L., Harris, M. L., & Brodersen, L. (1992). The stressfulness of separation among nine-month-old infants: Effects of social context variables and infant temperament. *Child Development*, 63(2), 290–303. doi:10.1111/j.1467-8624.1992.tb01627.x
- \*Gunnar, M. R., Mangelsdorf, S., Larson, M., & Hertsgaard, L. (1989). Attachment, temperament, and adrenocortical activity in infancy: A study of psychoendocrine regulation. *Developmental Psychology*, 25(3), 355–363. doi:10.1037/0012-1649.25.3.355
- \*Gunnar, M. R., & Nelson, C. A. (1994). Event-related potentials in year-old infants: Relations with emotionality and cortisol. *Child Development*, 65(1), 80–94. doi:10.1111/j.1467-8624.1994.tb00736.x
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 145–173. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085605

- Gunnar, M. R., Talge, N. M., & Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 953–967. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.010
- Gröschl, M. (2017). Saliva: A reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis*, 9(8), 655–668. doi:10.4155/bio-2017-0010
- Gröschl, M., Wagner, R., Rauh, M., & Dörr, H. G. (2001). Stability of salivary steroids: The influences of storage, food and dental care. *Steroids*, 66(10), 737–741. doi:10.1016/s0039-128x(01)00111-8
- \*Haley, D. W. (2011). Relationship disruption stress in human infants: A validation study with experimental and control groups. *Stress*, 14(5), 530–536. doi:10.3109/10253890.2011.560308
- Haley, D. W., & Stansbury, K. (2003). Infant stress and parent responsiveness: Regulation of physiology and behavior during still-face and reunion. *Child development*, 74(5), 1534–1546. doi:10.1111/1467-8624.00621
- Harmon, A. G., Hibel, L. C., Rummyantseva, O., & Granger, D. A. (2007). Measuring salivary cortisol in studies of child development: Watch out – What goes in may not come out of saliva collection devices. *Developmental Psychobiology*, 49(5), 495–500. doi:10.1002/dev.20231
- Herman, J. P. (2010). Stress response: Neural and feedback regulation of the HPA axis. Teoksessa G. Fink (toim.), *Stress Science: Neuroendocrinology* (s. 75–81). Amsterdam, Netherlands: Academic Press.
- \*Hibel, L. C., Trumbell, J. M., Valentino, K., & Bühler-Wassmann, A. C. (2018). Ecologically salient stressors and supports and the coordination of cortisol and salivary alpha-amylase in mothers and infants. *Physiology & Behavior*, 195, 48–57. doi:10.1016/j.physbeh.2018.07.024
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327(7414), 557–560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Hines, E. A., & Brown, G. E. (1936). The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*, 11(1), 1–9. doi:10.1016/s0002-8703(36)90370-8
- \*Holochwost, S. J., Gariépy, J.-L., Mills-Koonce, W. R., Propper, C. B., Kolacz, J., & Granger, D. A. (2017). Individual differences in the activity of the hypothalamic pituitary adrenal axis: Relations to age and cumulative risk in early childhood, *Psychoneuroendocrinology*, 81, 36–45. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.03.023



- Hostinar, C. E., Sullivan, R. M., & Gunnar, M. R. (2014). Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: A review of animal models and human studies across development. *Psychological Bulletin*, 140(1), 256–282. doi:10.1037/a0032671
- \*Huot, R. L., Brennan, P. A., Stowe, Z. N., Plotsky, P. M., & Walker, E. F. (2004). Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 234–236. doi:10.1196/annals.1314.028
- Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 329–338. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.07.008
- Jessop, D. S., & Turner-Cobb, J. M. (2008). Measurement and meaning of salivary cortisol: A focus on health and disease in children. *Stress*, 11(1), 1–14. doi:10.1080/10253890701365527
- Ji, J., Negri, S., Kim, H., & Susman, E. J. (2016). A study of cortisol reactivity and recovery among young adolescents: Heterogeneity and longitudinal stability and change. *Developmental Psychobiology*, 58(3), 283–302. doi:10.1002/dev.21369
- Jokinen, J., & Nordström, P. (2009). HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 88–92. doi:10.1016/j.jad.2008.10.025
- Juster, R. P., Raymond, C., Desrochers, A. B., Bourdon, O., Durand, N., Wan, N., ... Lupien, S. J. (2016). Sex hormones adjust “sex-specific” reactive and diurnal cortisol profiles. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 282–290. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.012
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313–333. doi:10.1016/0306-4530(94)90013-2
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The ‘Trier Social Stress Test’— A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81. doi:10.1159/000119004
- Kirschbaum, C., Wüst, S., & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54(6), 648–657. doi:10.1097/00006842-199211000-00004
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., ... Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291–1301. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.02.003

- Kudielka, B. M., Gierens, A., Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Schlotz, W. (2012). Salivary cortisol in ambulatory assessment – Some dos, some don'ts, and some open questions. *Psychosomatic Medicine*, 74(4), 418–431. doi:10.1097/PSY.0b013e31825434c7
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, 4, 863, 1–12. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863
- \*Larson, M. C., Gunnar, M. R., & Hertsgaard, L. (1991). The effects of morning naps, car trips, and maternal separation on adrenocortical activity in human infants. *Child Development*, 62(2), 362–372. doi:10.1111/j.1467-8624.1991.tb01537.x
- \*Laurent, H. K., Duncan, L. G., Lightcap, A., & Khan, F. (2017). Mindful parenting predicts mothers' and infants' hypothalamic-pituitary-adrenal activity during a dyadic stressor. *Developmental Psychology*, 53(3), 417–424. doi:10.1037/dev0000258
- \*Laurent, H., Harold, G., Leve, L., Shelton, K., & Van Goozen, S. (2016). Understanding the unfolding of stress regulation in infants. *Development and Psychopathology*, 28, 1431–1440. doi:10.1017/S0954579416000171
- \*Lewis, M., & Ramsay, D. (2005). Infant emotional and cortisol responses to goal blockage. *Child Development*, 76(2), 518–530. doi:10.1111/j.1467-8624.2005.00860.x
- \*Lewis, M., Ramsay, D. S., & Sullivan, M. W. (2006). The relation of ANS and HPA activation to infant anger and sadness response to goal blockage. *Developmental Psychobiology*, 48(5), 397–405. doi:10.1002/dev.20151
- Linden, W. L., Earle, T. L., Gerin, W., & Christenfeld, N. (1997). Physiological stress reactivity and recovery: Conceptual siblings separated at birth? *Journal of Psychosomatic Research*, 42(2), 117–135. doi:10.1016/S0022-3999(96)00240-1
- López-López, J. A., Marín-Martínez, F., Sánchez-Meca, J., Van den Noortgate, W., & Viechtbauer, W. (2014). Estimation of the predictive power of the model in mixed-effects meta-regression: A simulation study. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 67(1), 30–48. doi:10.1111/bmsp.12002
- \*Luijk, M. P. C. M., Velders, F. P., Tharner, A., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V. W., ... Tiemeier, H. (2010). FKBP5 and resistant attachment predict cortisol reactivity in infants: Gene-environment interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1454–1461. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.012
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445. doi:10.1038/nrn2639

- McEwen, B. S., Biron, C. A., Brunson, K. W., Bulloch, K., Chambers, W. H., Dhabhar, F. S., ... Weiss, J. M. (1997). The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: Neural, endocrine and immune interactions. *Brain Research Reviews*, 23(1–2), 79–133. doi:10.1016/S0165-0173(96)00012-4
- Mizoguchi, K., Ishige, A., Takeda, S., Aburada, M., & Tabira, T. (2004). Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *Journal of Neuroscience*, 24(24), 5492–5499. doi:10.1523/jneurosci.0086-04.2004
- \*Montirosso, R., Tronick, E., Morandi, F., Ciceri, F., & Borgatti, R. (2013). Four-month-old infants' long-term memory for a stressful social event. *PLoS One*, 8(12), 1–8. doi:10.1371/journal.pone.0082277
- Moore, C. J., & Cunningham, S. A. (2012). Social position, psychological stress, and obesity: A systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(4), 518–526. doi:10.1016/j.jand.2011.12.001
- Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., Ma, S., & Petre, C. O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1214–1224. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.007
- \*Nachmias, M., Gunnar, M., Mangelsdorf, S., Parritz, R. H., & Buss, K. (1996). Behavioral inhibition and stress reactivity: The moderating role of attachment security. *Child Development*, 67(2), 508–522. doi:10.1111/j.1467-8624.1996.tb01748.x
- Nicolson, N. A. (2007). Measurement of cortisol. Teoksessa L. J. Luecken & L. C. Gallo (toim.) *Handbook of physiological research methods in health psychology* (s. 37–74). Thousand Oaks, CA: Sage.
- \*Oberlander, T. F., Grunau, R., Mayes, L., Riggs, W., Rurak, D., Papsdorf, M., ... Weinberg, J. (2008). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in 3-month old infants with prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure. *Early Human Development*, 84(10), 689–697. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.06.008.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. doi:10.4161/epi.3.2.6034
- \*O'Connor, T. G., Bergman, K., Sarkar, P., & Glover, V. (2013). Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Developmental Psychobiology*, 55(2), 145–155. doi:10.1002/dev.21007

- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.  
doi:10.1016/j.tins.2008.06.006
- Pascoe, E. A., & Smart Richman, L. (2009). Perceived discrimination and health: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 135(4), 531–554. doi:10.1037/a0016059
- \*Provenzi, L., Giusti, L., Fumagalli, M., Tasca, H., Ciceri, F., Menozzi, G., ... Montirosso, R. (2016). Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socio-emotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology*, 72, 161–165. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.010
- Provenzi, L., Giusti, L., & Montirosso, R. (2016). Do infants exhibit significant cortisol reactivity to the Face-to-Face Still-Face paradigm? A narrative review and meta-analysis. *Developmental Review*, 42, 34–55. doi:10.1016/j.dr.2016.07.001
- Ramsay, D., & Lewis, M. (2003). Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child Development*, 74(2), 456–464. doi:10.1111/1467-8624.7402009
- \*Rash, J. A., Thomas, J. C., Campbell, T. S., Letourneau, N., Granger, D. A., & Giesbrecht, G. F. (2016). Developmental origins of infant stress reactivity profiles: A multi-system approach. *Developmental Psychobiology*, 58(5), 578–599. doi:10.1002/dev.21403
- \*Reck, C., Müller, M., Tietz, A., & Möhler, E. (2013). Infant distress to novelty is associated with maternal anxiety disorder and especially with maternal avoidance behavior. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(4), 404–412. doi:10.1016/j.janxdis.2013.03.009
- Riley, R. D., Lambert, P. C., & Abo-Zaid, G. (2010). Meta-analysis of individual participant data: Rationale, conduct, and reporting. *BMJ*, 340, c221. doi:10.1136/bmj.c221
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423–433. doi:10.1038/nrn2651
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research*. Newbury Park, CA: Sage.
- Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 589–601. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.009
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55–89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389

- \*Schieche, M., & Spangler, G. (2005). Individual differences in biobehavioral organization during problem-solving in toddlers: The influence of maternal behavior, infant-mother attachment, and behavioral inhibition on the attachment-exploration balance. *Developmental Psychobiology*, 46(4), 293–306. doi:10.1002/dev.20065
- \*Schuetze, P., Lopez, F. A., Granger, D. A., & Eiden, R. D. (2008). The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7-month-old infants. *Developmental Psychobiology*, 50(8), 819–834. doi:10.1002/dev.20334
- \*Seehagen, S., Schneider, S., Rudolph, J., Ernst, S., & Zmyj, N. (2015). Stress impairs cognitive flexibility in infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(41), 12882–12886. doi:10.1073/pnas.1508345112
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32. doi:10.1176/jnp.10.2.230a
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 6(2), 117–230. doi:10.1210/jcem-6-2-117
- Selye, H. (1950a). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*, 1(4667), 1383–1392. Saataavissa: <https://www.jstor.org/stable/25357371>
- Selye, H. (1950b). *The physiology and pathology of exposures to stress*. Montreal, Canada: Acta Medica.
- Selye, H. (1976). *Stress in health and disease*. Boston, MA: Butterworths.
- Short, S. J., Stalder, T., Marceau, K., Entringer, S., Moog, N. K., Shirtcliff, E. A., ... Buss, C. (2016). Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 12–18. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.05.007
- \*Spangler, G., & Grossmann, K. E. (1993). Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Development*, 64(5), 1439–1450. doi:10.1111/j.1467-8624.1993.tb02962.x
- \*Spangler, G., & Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses of infants to the strange situation: The differential function of emotional expression. *International Journal of Behavioral Development*, 22(4), 681–706. doi:10.1080/016502598384126
- Sterne, J. A., & Egger, M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(10), 1046–1055. doi:10.1016/S0895-4356(01)00377-8

- Stansbury, K., & Gunnar, M. R. (1994). Adrenocortical activity and emotion regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2-3), 108–134. doi:10.1111/j.1540-5834.1994.tb01280.x
- Stifter, C. A., & Fox, N. A. (1990). Infant reactivity: Physiological correlates of newborn and 5-month temperament. *Developmental Psychology*, 26(4), 582–588. doi:10.1037/0012-1649.26.4.582
- Suchecki, D., Rosenfeld, P., & Levine, S. (1993). Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat: The roles of feeding and stroking. *Developmental Brain Research*, 75(2), 185–192. doi:10.1016/0165-3806(93)90022-3
- Susman, E. J., Dockray, S., Granger, D. A., Blades, K. T., Randazzo, W., Heaton, J. A., & Dorn, L. D. (2010). Cortisol and alpha amylase reactivity and timing of puberty: Vulnerabilities for antisocial behaviour in young adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 557–569. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.09.004
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2001). *Using multivariate statistics* (4. painos). Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Talge, N. M., Donzella, B., Kryzer, E. M., Gierens, A., & Gunnar, M. R. (2005). It's not that bad: Error introduced by oral stimulants in salivary cortisol research. *Developmental Psychobiology*, 47(4), 369–376. doi:10.1002/dev.20097
- Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and Behavior*, 50(4), 632–639. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.010
- \*Thomas, J. C., Letourneau, N., Bryce, C. I., Campbell, T. S., & Giesbrecht, G. F. (2017). Biological embedding of perinatal social relationships in infant stress reactivity. *Developmental Psychobiology*, 59(4), 425–435. doi:10.1002/dev.21505
- \*Tollenaar, M. S., Beijers, R., Jansen, J., Riksen-Walraven, J. M. A., & de Weerth, C. (2011). Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors in human infants. *Stress*, 14(1), 53–65. doi:10.3109/10253890.2010.499485
- Tout, K., de Haan, M., Campbell, E. K., & Gunnar, M. R. (1998). Social behavior correlates of cortisol activity in child care: Gender differences and time-of-day effects. *Child Development*, 69(5), 1247–1262. doi:10.1111/j.1467-8624.1998.tb06209.x
- Tronick, E., Als, H., Adamson, L., Wise, S., & Brazelton, T. B. (1978). The infant's response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 17(1), 1–13. doi:10.1016/S0002-7138(09)62273-1

- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865–871. doi:10.1016/S0022-3999(02)00429-4
- \*van Bakel, H. J., & Riksen-Walraven, J. M. (2004). Stress reactivity in 15-month-old infants: Links with infant temperament, cognitive competence, and attachment security. *Developmental Psychobiology*, 44(3), 157–167. doi:10.1002/dev.20001
- VanItallie, T. B. (2002). Stress: A risk factor for serious illness. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(6), 40–45. doi:10.1053/meta.2002.33191
- Vollmer, R. R. (1996). Selective neural regulation of epinephrine and norepinephrine cells in the adrenal medulla-cardiovascular implications. *Clinical and Experimental Hypertension*, 18(6), 731–751. doi:10.3109/10641969609081778
- von Baeyer, C. L., Piira, T., Chambers, C. T., Trapanotto, M., & Zeltzer, L. K. (2005). Guidelines for the cold pressor task as an experimental pain stimulus for use with children. *The Journal of Pain*, 6(4), 218–227. doi:10.1016/j.jpain.2005.01.349
- Wagner, J., Lampert, R., Tennen, H., & Feinn, R. (2015). Exposure to discrimination and heart rate variability reactivity to acute stress among women with diabetes. *Stress and Health*, 31(3), 255–262. doi:10.1002/smi.2542
- Walker, R. F., Riad-Fahmy, D., & Read, G. F. (1978). Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clinical Chemistry*, 24(9), 1460–1463. Saatavilla: <https://clinchem.aacejnl.org/content/24/9/1460/>
- Wardle, J., Chida, Y., Gibson, E. L., Whitaker, K. L., & Steptoe, A. (2011). Stress and adiposity: A meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity*, 19(4), 771–778. doi:10.1038/oby.2010.241
- \*Waters, C. S., van Goozen, S., Phillips, R., Swift, N., Hurst, S. L., Mundy, L., ... Hay, D. F. (2013). Infants at familial risk for depression show a distinct pattern of cortisol response to experimental challenge. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 955–960. doi:10.1016/j.jad.2013.04.054
- \*Weisman, O., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2013). Oxytocin administration alters HPA reactivity in the context of parent-infant interaction. *European Neuropsychopharmacology*, 23(12), 1724–1731. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.06.006
- Wilcox, S., Bopp, M., Wilson, D. K., Fulk, L. J., & Hand, G. A. (2005). Race differences in cardiovascular and cortisol responses to an interpersonal challenge in women who are family caregivers. *Ethnicity & disease*, 15(1), 17–24.

- Williams, D. R., Priest, N., & Anderson, N. B. (2016). Understanding associations among race, socioeconomic status, and health: Patterns and prospects. *Health Psychology, 35*(4), 407–411. doi:10.1037/hea0000242
- Zmyj, N., Schneider, S., & Seehagen, S. (2017). Fifteen-month-old infants' cortisol levels decrease after a 30-min-warm-up procedure. *Psychoneuroendocrinology, 76*, 11–13. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.010